

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1962

N° 129

---

# De l'intérêt de la D.L.-Triiodothyronine dans le Traitement de l'Insuffisance Thyroïdienne de l'Enfant

---

**T H È S E**

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Maguelone FOREST**

née le 20 juillet 1935 à Valence (Drôme)

---

Imprimerie EMMANUEL VITTE

177, Avenue Félix-Faure, LYON

---

1962



**De l'intérêt de la D.L.-Triiodothyronine  
dans le Traitement de  
l'Insuffisance Thyroïdienne de l'Enfant**



# De l'intérêt de la D.L.-Triiodothyronine dans le Traitement de l'Insuffisance Thyroïdienne de l'Enfant

---

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 juin 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Maguelone FOREST**

née le 20 juillet 1935 à Valence (Drôme)



Imprimerie EMMANUEL VITTE

177, Avenue Félix-Faure, LYON

1962

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LÉPINE, Doyen Honoraire,  
Membre de l'Institut.  
M. H. HERMANN, Doyen,  
Correspondant de l'Institut.

MM. M. LEVRAT, Assesseur.  
L. REVOL, Assesseur.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

### MM.

HERMANN Physiologie.  
CIBERT Clinique urologique.  
PONTUS Physique biologique.  
(détaché à Beyrouth)  
DECHAUME Clinique neuro-psychiatrique et  
hygiène mentale.  
ROCHET Thérapeutique chirurgicale et chi-  
rurgie opératoire.  
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.  
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.  
P.-RAVAULT Clinique médicale B.  
FROMENT Clinique et prophylaxie cardio-  
vasculaire.  
CROIZAT Clinique médicale C.  
ENSELME Chimie biologique et médicale.  
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.  
GUILLEMINET Clinique de chirurgie orthopédique  
et de chirurgie infantile.  
REVOL Pharmacie galénique et matière  
médicale.  
POLLOSSON Clinique gynécologique.  
PIGEAUD Clinique obstétricale.  
BOURRET Médecine du travail.  
LEVRAT Clinique médicale A.  
SOHIER Hygiène et action sanitaire et  
sociale.  
DUCLOS Clinique stomatologique.  
BERNHEIM Clinique médicale infantile et  
hygiène du premier âge.  
JOURDAN Biologie médicale et pharmaco-  
dynamie.  
NETTEN Botanique et cryptogamie.  
BERTRAND Clinique chirurgicale C.

### PROFESSEURS

BADINAND Chimie analytique pharmaceu-  
tique.  
DREVON Pharmacie chimique et pharma-  
cologie.  
ROCHE Médecine légale et déontologie.  
COUDERT Parasitologie et pathologie exo-  
tique.  
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie  
et d'audio-phonologie.  
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.  
THIERS Clinique de dermatologie, syphi-  
lographie et allergologie.  
BRUN Clinique de pneumo-phthisiologie.  
CREYSSEL Clinique traumatologique des  
membres.  
DARGENT Cancérologie.  
GUICHARD Anatomie pathologique.  
GIRARD Paul Pathologie générale et expérimen-  
tale.  
LATARJET Anatomie.  
PEYCELON Pathologie chirurgicale.  
GIRARD Marcel Thérapeutique.  
VACHON Pathologie médicale.  
GALY Physio-pathologie des voies respi-  
ratoires.  
KEHL Histologie et embryologie.  
PAPILLON Radiologie.  
JEUNE Clinique des maladies infectieuses.  
GONIN Hydrologie thérapeutique, clima-  
tologie et écologie sociale.  
MONNET Bactériologie.  
BANSSILLON Physiologie et pathologie obsté-  
tricales.

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Physique nucléaire appliquée à la  
médecine.  
DORCHE Technologie pharmaceutique.

CIER J.-François Physiologie.  
BERTOYE Bactériologie.

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.  
CHATONNET Physiologie.

CIER André Pharmacie chimique et pharmaco-  
logie.  
PERROT Chimie organique et toxicologie.

## MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS

### Médecine

FEROLDI Anatomie pathologique.  
CREYSSEL Roger Chimie biologique et médicale.  
DUROUX Emile Anatomie.  
BRETTE René Thérapeutique.  
DUMONT Louis Histologie.  
THIVOLET Jean Hygiène.  
GARIN Jean-Paul Parasitologie.

MORET Robert Physique.  
BOUCHET Alain Anatomie.  
TOMMASI Michel Anatomie pathologique.  
RIFFAT Georges Hygiène.  
JOUVET Michel Pathologie expérimentale.  
FAVRE-GILLY J. Hématologie.

### Pharmacie

ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.  
MALLEIN René Chimie analytique.

GRAS Jean Chimie biologique.  
PEYRIN J.-Olivier Physique.

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

GUINET Paul Médecine générale.  
PONT Maurice Médecine générale.  
VIGNON G. Médecine générale.  
REVOL Louis Médecine générale.  
PLAUCHU Marcel Médecine générale.  
TRARGER Jules Médecine générale.  
MARION Pierre Chirurgie générale.  
MICHAUD Pierre Chirurgie générale.  
J. DE BRAUJEU Chirurgie générale.  
SAUTOT Jean Chirurgie générale.  
GUILLEMIN G. Chirurgie générale.  
BURTHIAULT R. Obstétrique.  
GIGNOUX Marcel Oto-rhino-laryngologie.  
FRANÇOIS René Pédiatrie.  
FREIDEL Charles Stomatologie.  
DEVIC Michel Médecine générale.  
DESPIERRES C. Médecine générale.  
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.  
FRANCILLON J. Chirurgie générale.  
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.  
COLOMB Daniel Dermatologie.

COLIN Marcel Médecine légale.  
TOLOT François Médecine du travail.  
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.  
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.  
DUMONT Martial Obstétrique.  
BONAMOUR G. Ophtalmologie.  
DURAND Louis Urologie.  
GARDE A. Médecine générale.  
PERRIN André Médecine générale.  
LARBRE François Médecine générale.  
MORNEX René Médecine générale.  
NORMAND Jean Médecine générale.  
MARET Gilbert Chirurgie générale.  
DESCÔTES J. Chirurgie générale.  
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.  
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.  
HUGONNIER R. Ophtalmologie.  
FAYSE Robert Orthopédie.  
GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.  
KALB J.-Claude Pneumo-phthisiologie.

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BERNHEIM, président ; M. JEUNE, P. MONNET, M. PLAUCHU, F. LARBRE, assesseurs

*Ce travail est dédié :*

## A MON PERE ET A MA MERE

Nous ne saurions dire combien leur tendresse nous a entourée. Leur exemple de bonté, de travail, de franche droiture a été pour nous le guide. Ils ont fait pour nous de grands sacrifices et ont aidé avec tant d'amour les étapes difficiles de notre vie, réconforté si tendrement nos échecs ; ils ont suivi avec sollicitude nos études, et c'est leur œuvre.

Que cet ouvrage soit le bien modeste témoignage de toute la reconnaissance et de l'immense affection que je leur porte.



## A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Témoins d'une longue tradition familiale où la droiture et les qualités de cœur ont toujours prévalu.

## A LA MEMOIRE DE MON GRAND-ONCLE

LOUIS LE SOURD

Héritier d'une tradition médicale. Il m'a encouragée, conseillée, dès mes débuts et malgré son grand âge, toujours suivi avec un affectueux intérêt mes premiers pas en médecine.

## A MES SŒURS, A MON FRERE

A MON BEAU-FRERE

A MES NEVEUX

Je suis fière de leur confiance et de leur grande affection. Ils savent tout l'amour que je leur porte.

## A MON PARRAIN

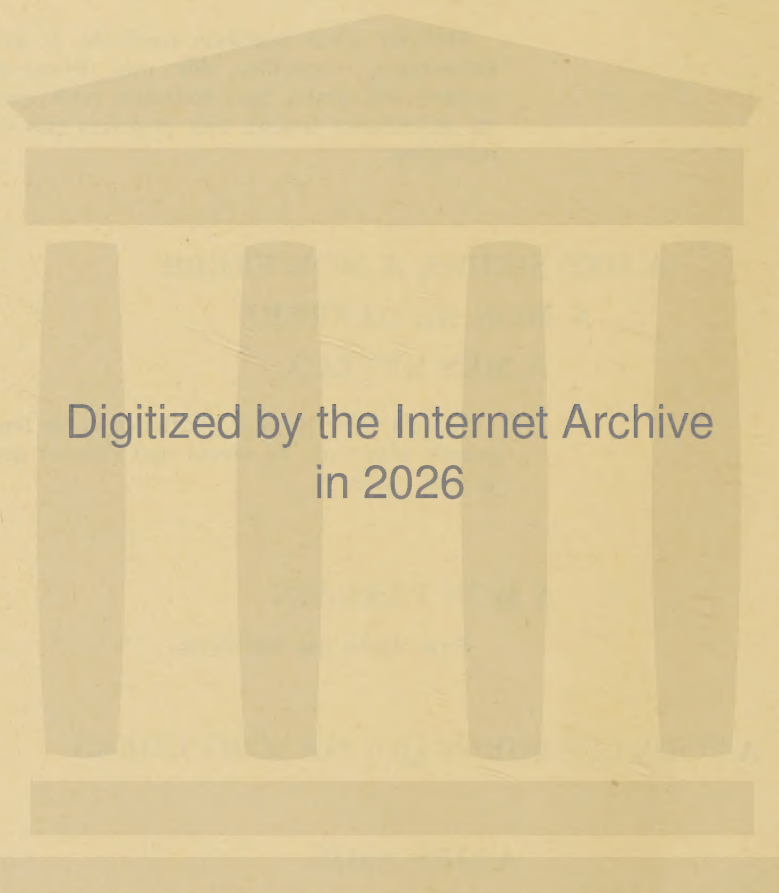
Avec toute ma tendresse.

## A TOUS LES MIENS QUI ME SONT CHERS

## A MES AMIS

Nous ne pouvons pas tous les nommer. Leur amitié m'est précieuse, pour ne pas dire indispensable. Avec quelle générosité me l'ont-ils accordée !

La mienne leur est acquise sans réserve. Qu'ils en trouvent ici le modeste témoignage.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BERNHEIM

Nous n'avons pas été son élève et le regrettons. Mais, récemment, lors de trop brefs séjours à la clinique médicale infantile, nous avons été conquise par l'atmosphère cordiale de son Service et par sa bienveillance. Son enseignement nuancé et son incomparable expérience nous ont été révélés sous un jour souriant.

Il nous a fait le grand honneur de nous confier le sujet de cette thèse. Puisse-t-il ne pas trop le décevoir.

Nous voulons l'assurer de notre profond respect et de notre gratitude.



## A NOS MAITRES ET JUGES

### MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE

C'est dans son service que nous avons terminé notre externat. La pédiatrie, que nous avons bien failli ignorer à tout jamais, nous a été révélée sous un jour éblouissant. Nous avons beaucoup appris auprès de ce maître prestigieux dont l'étendue des connaissances nous a stupéfiée.

La rapidité de son intelligence, la précision de son jugement, son sens de l'organisation, son désir d'efficacité, son souci de perfection, servis par un inlassable labeur nous ont laissé un indéniable souvenir.

Il nous a toujours témoigné un intérêt bienveillant. Nous le remercions de nous avoir confié quelques-unes de ses observations.

Nous lui sommes reconnaissante de l'attention qu'il a portée à notre bien modeste travail. Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de le juger. Qu'il veuille bien croire à notre respectueux attachement et à notre profonde admiration.

### MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONNET

Nous n'avions pas été son externe ; les circonstances nous ont permis d'être cependant par la suite son élève en Pédiatrie. Il nous a fait participer à la vie de son service. Nous avons été très touchée de la gentillesse de son accueil et de son indulgence à notre égard. Nous avons appris à son contact, la rigueur du raisonnement, le refus de l'à-peu-près et lui devons beaucoup.

Son sens clinique aigu, sa curiosité intellectuelle qui s'étend à de nombreux domaines et ne se départit jamais du bon sens, sa logique rigoureuse qui ne redoute pas le masque du paradoxe, son absolue probité, le charme de sa personnalité, associés à une délicatesse extrême en font un maître attachant.

Il nous a fait l'honneur d'être parmi nos juges ; nous l'en remercions sincèrement. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux attachement.



## MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

Il a été notre premier maître. Nous sommes arrivée dans son Service, ignorant tout de la médecine. Nous ne savons comment exprimer tout ce que nous lui devons.

Son enseignement inlassable, vivant, dynamique, toujours à notre portée, a été précieux pour nous. Il nous a appris la rigueur dans l'examen clinique. Ses leçons quotidiennes, au lit du malade, ont été notre première initiation à l'art difficile de la médecine. Nous sommes revenue bien souvent dans son Service qui nous était toujours ouvert.

Il nous a suivie avec sollicitude tout au long de nos études : son exigence était à la mesure de son intérêt pour nous. Cependant, nous craignons de l'avoir parfois déçu. Nous garderons un vif souvenir de sa rude bonté et de son sens de l'humain.

Nous sommes très heureuse de le compter aujourd'hui, parmi nos Juges. Et nous le prions de croire à la sincérité de notre dévouement et à notre respectueuse reconnaissance.

## MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. LARBRE

Il ne nous a été donné que récemment de faire sa connaissance. Comment ne pas être séduit par son affabilité, son sourire, sa grande simplicité ?

Son enseignement est unanimement apprécié : il a le don de la clarté de l'exposé et le pouvoir incomparable de tout rendre facile quand on l'écoute. Et nous ne savons ce qu'il faut le plus admirer : l'élégance de sa pensée et la richesse de sa culture médicale ou la cordialité qu'il témoigne à tous.

Il a bien voulu accepter de nous juger : Nous lui en sommes tout particulièrement reconnaissante. Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments très respectueux.



A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

*Stages hospitaliers et externat provisoire*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. PLAUCHU

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAVEL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BERTRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FROMENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECHAUME

MONSIEUR LE DOCTEUR M. DEVIC

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DUCLOS.

*Externat :*

MONSIEUR LE DOCTEUR C. OLLAGNIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DARGENT

et MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PAPILLON

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CREYSSEL

et MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ G. DE MOURGUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. POLLOSSON

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CROIZAT

et MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. REVOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. JEUNE.



## A NOS CONFERENCIERS

MESSIEURS LES DOCTEURS :

G. AIMARD, H. DEPLAGNE, PASQUIER et VILLAROS.

MESSIEURS LES DOCTEURS :

E. LACHIEZE-REY, TOURNIAIRE et BONNET.

## A TOUS NOS CAMARADES

d'externat et d'internat, des Services de  
Pédiatrie et en particulier

## A TOUS NOS AMIS DE L'HÔPITAL DEBROUSSE

Nous avons passé quatre semestres parmi eux. Leur accueil fut bienveillant et nous les en remercions. Nous en gardons un souvenir particulièrement agréable.

## A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN BERTRAND

Il est responsable de ce travail. Il a su nous guider de loin, mais de façon certaine, avec une gentillesse et un sourire dont il ne se départit jamais. C'est avec plaisir que nous l'assurons de notre vive reconnaissance, et de nos sentiments amicaux.

## A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. FRANÇOIS

dont la délicate gentillesse à notre égard nous a beaucoup touchée.



## INTRODUCTION

L'insuffisance thyroïdienne de l'enfant, qu'elle revête la forme majeure du myxœdème athyréotique, ou d'autres formes étiologiques; erreur d'hormogénèse, hypothyroïdie d'origine centrale, impose dans tous les cas la nécessité d'un diagnostic précoce. Les manifestations cliniques, parfois tardives ou peu intenses, ne permettent pas de préjuger toujours d'une évolution favorable. Quoi qu'il en soit, ces défaillances de la fonction thyroïdienne étant congénitales, réclament un traitement aussi précoce que possible, tant sont redoutables les conséquences sur le développement physique et psychique de l'enfant. Si autrefois, l'évolution habituelle se faisait vers le nanisme dysharmonieux avec débilité plus ou moins grande, actuellement le traitement thyroïdien a totalement transformé le pronostic.

Pour obtenir le maximum d'efficacité, le traitement sera précoce, souple et adapté en fonction des besoins et de l'âge de l'enfant. Il ne pose plus aucun problème d'indication. L'opothérapie thyroïdienne, impérieuse et nécessaire, est classiquement, soit la tétraiodothyronine, soit l'extrait thyroïdien. Avec les pédiatres, nous préférons l'extrait thyroïdien, mieux toléré. Depuis quelques années, le traitement de myxœdème, pour beaucoup d'auteurs, est bien codifié et ne présente aucune difficulté particulière, si ce n'est celle d'une mise en route prudente.

Cependant, l'avenir intellectuel de l'enfant n'est pas toujours ainsi assuré. Les séquelles psychiques extrêmement graves et mutilantes, qui peuvent exister en dépit d'un traitement précoce et bien adapté, font essayer de rechercher d'autres formes de thérapeutique, en vue d'en améliorer le résultat. Il n'est pas question de vouloir bouleverser le traitement du myxœdème congé-

nital mais de le modifier par l'apport éventuel d'une nouvelle forme de l'hormone thyroïdienne.

Tout ce qui a été dit et écrit jusqu'à présent, sur la conduite générale du traitement thyroïdien, ses moyens de contrôle, aura toujours été notre principe de base. Nous nous proposons seulement d'essayer de montrer l'intérêt de la forme racémique de l'hormone physiologique qu'est la triiodothyronine, dans le traitement du myxœdème de l'enfant. Nous apportons dans ce travail une étude, faite de l'ensemble des insuffisances thyroïdiennes de la clinique médicale infantile et des services de pédiatrie, ayant comporté un traitement où la DL triiodothyronine a été introduite. Nous verrons que les modalités de ce traitement ont été diverses, selon que la DL triiodothyronine ait été employée seule ou associée.

Nous suivrons le plan suivant :

Après un rappel historique, nous exposerons brièvement la biologie des hormones thyroïdiennes plus particulièrement sous l'angle de la triiodothyronine et de sa forme racémique. Nous présenterons ensuite nos observations, et les analyserons. Enfin nous en tirerons des conclusions personnelles comparées à celles de la littérature, et nous en suggérerons les indications.

## HISTORIQUE

Les travaux de LEBLOND, GROSS et collaborateurs (116, 117, 118) furent le point de départ d'une recherche systématique de nouveaux composés iodés dans la thyroïde. Ces auteurs après broyage de la glande et extraction par le n-butanol, découvrent en 1952 un nouveau composé iodé qui n'est pas une diiodothyrosine. L'utilisation de l'iode radio-actif ( $^{131}\text{I}$ ), plus tard les techniques électrophorétiques et chromatographiques, vont permettre des progrès considérables dans l'étude de la biochimie et de la biologie des hormones thyroïdiennes. C'est ainsi que ces auteurs mettent en évidence un composé nouveau dont le Rf est identique à celui de la thyroxine, sur les chromatogrammes dans le système butanol-acide acétique. Ultérieurement ce composé fut retrouvé à côté de la thyroxine, dans le sang de rats auxquels on avait injecté de l'iode radio-actif par voie sous-cutanée. GROSS et PITT-RIVERS (119) vont montrer par la suite que ce même composé était présent dans le plasma de malades ayant reçu des doses thérapeutiques de radio-iode. Et ils essaient de l'identifier. Mais aucun des dérivés connus de la thyroxine, utilisés comme référence sur les chromatogrammes ne pouvait lui correspondre (11, 11 *bis* et 52). Or ces dérivés différaient de la thyroxine par leur chaîne latérale. Ces auteurs s'orientent alors vers un corps, dont les modifications porteraient sur le groupe diiodophénol. C'est ainsi qu'ils synthétisent, par ioduration de la 3,5 diiodothyronine en solution ammoniacale, un premier corps avec 3 atomes d'iode : la 3,5,3' triiodothyronine.

Ils constatent alors que ce corps a le même Rf dans les chromatographies à deux dimensions, que le composé qu'ils avaient découvert et non identifié (120, 121). Leurs recherches se pour-

suivent afin de l'isoler à partir de la glande même. Après broyage de thyroïde de bœuf, hydrolyse et précipitation, ils obtinrent, après toute une série d'extractions, un précipité qui contenait encore une quantité importante de thyroxine (120, 123). La séparation finale et la purification furent réalisées par chromatographie sur colonne, puis élution par chloroforme-butanolsoude (123). Puis après concentration, nouvelles dilutions, purifications et cristallisation, le composé fut identifié à la 3, 5, 3' triiodo-L-thyronine qu'ils avaient préalablement synthétisée (154).

A peu près à la même époque, les travaux parallèles de ROCHE et collaborateurs (230, 231) aboutirent également à la synthèse de la 3, 5, 3' triiodothyronine à partir de la 3, 5 diiodothyronine, et à son identification chromatographique dans les hydrolysats de thyroïde de rats après administration de radio-iode.

Depuis, la présence de triiodothyronine dans la thyroïde du rat a été confirmée (43, 169). Elle a été trouvée dans la thyroïde de l'homme (50 *bis*), du poisson (168) et des volailles (260) : la triiodothyronine a encore été mise en évidence dans le sang humain et dans la veine thyroïde du mouton, du cheval et du veau (284).

Ainsi donc, après cette découverte, de nombreux autres travaux ont été faits pour mettre en évidence ses propriétés physiologiques (67, 254 *bis*, 122, 293) : il apparut rapidement que cette hormone était plus active que la thyroxine (9, 69, 120, 125, 108...).

À côté de la 3, 5, 3' il existe d'autres composés qui, tout en étant des triiodothyronines, n'ont pas la même signification physiologique. L'isomère D de la 3, 5, 3' triiodothyronine est inactivé dans l'organisme et ne possède donc pas de valeur physiologique. L'isomère 3, 3', 5' triiodothyronine est présent dans le sang et les organes du métabolisme des hormones thyroïdiennes, mais seulement sous sa forme L. Son activité expérimentale est cependant faible en regard de celle de la L-3, 5, 3' triiodothyronine.

Si bien que la nouvelle hormone thyroïdienne, généralement appelée triiodothyronine, est la 3, 5, 3'-L-triiodothyronine.

Les premiers essais expérimentaux et cliniques, de cette nouvelle hormone remontent à une dizaine d'années et furent faits par GROSS, PITT-RIVERS et TROTTER, DELTOUR et BÉKAERT, DE GÈNES, DELTOUR et LEPRAT (69, 9, 108, 125...). Puis d'autres travaux confirmèrent la grande activité de cette hormone, et sa place à côté des formes plus classiques de la thérapeutique thyroïdienne.

Néanmoins sa tolérance n'était pas toujours parfaite. C'est pourquoi on s'est tourné vers la forme racémique, associant les formes D et L, et leurs avantages respectifs. Ainsi l'on était théoriquement en droit d'attendre une hormone bien tolérée, gardant un potentiel d'activité appréciable, et qui présenterait des propriétés physiologiques particulières, différentes de celles de la thyroxine. L'expérimentation et les premiers résultats cliniques furent encourageants. Mais à notre connaissance, il n'avait pas encore été fait de recherches à grande échelle, sur la valeur et la signification exacte de cette thérapeutique.

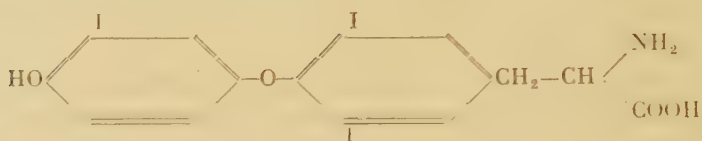
Pour la clarté nous emploierons les abréviations suivantes :

|                                 |       |
|---------------------------------|-------|
| Tétraiodothyronine .....        | T 4   |
| 3, 5, 3' triiodothyronine ..... | T 3   |
| 3, 3, 5' triiodothyronine ..... | T' 3  |
| 3, 5 diiodothyronine .....      | T 2   |
| 3, 3' diiodothyronine .....     | T' 2  |
| extrait thyroïdien .....        | E. T. |

Toutes les autres abréviations seront expliquées dans le texte, ou sont si usuelles, qu'elles ne posent aucun problème de compréhension.

# LA DL 3, 5, 3' TRIIODOTHYRONINE = D.L.-T<sub>3</sub>

## I. FORMULE :



## II. SYNTHÈSE :

### *Principe :*

— La DL 3, 5, 3' triiodothyronine est obtenue par fixation d'un atome d'iode sur la molécule de DL 3, 5 diiodothyronine. Cette dernière est obtenue soit par le procédé de HARRINGTON et BAYER, soit par le procédé de CHALMERS, DICKSON, ELKS et HEMS (Lebeau, tome III, p. 1470) pour la synthèse de la thyroxine.

### *Technique sommaire :*

— L'ioduration de la DL 3, 5 diiodothyronine est faite à l'aide d'une solution d'iode dans l'iodure de K, en milieu méthanol ammoniacal. Elle doit être réalisée d'une façon très régulière sous agitation constante et à la température ambiante.

— La DL 3, 5, 3' triiodothyronine obtenue est purifiée sous forme de chlorhydrate, puis la base est reprecipitée par l'acétate de sodium.

Ce produit a été commercialisé en France depuis quelques années par les Laboratoires Corbière, sous le nom de TRITHYRONE (1).

(1) Nous remercions les Laboratoires Corbière qui ont mis à notre disposition le produit, et nous ont facilité les recherches bibliographiques.

## CHAPITRE PREMIER

### ETUDE BIOLOGIQUE

#### **Rappel bref de la biochimie des hormones thyroïdiennes vue sous l'angle de la triiodothyronine**

Pendant longtemps on a considéré la thyroxine comme représentant la seule hormone thyroïdienne, c'est-à-dire substance sécrétée par la glande close qu'est le corps thyroïde et qui possède à faible dose, les propriétés spécifiques des extraits totaux de la glande même. La découverte d'une substance biologiquement plus active, élaborée par le corps thyroïde, fut faite simultanément en France par ROCHE, LISSITZKY et MICHEL (230, 231), et en Grande-Bretagne par GROSS et PITT-RIVERS (119) en 1952 et 1953. Puis d'autres dérivés à propriété hormonale ont été ensuite synthétisés et identifiés. Avant ces auteurs ou à la même époque les travaux de HARRINGTON (130, 130 *bis*), MEANS (185 *bis*), ALBERT (3 *bis*), DE GÈNES et DELTOUR (108), MICHEL (219) ont permis une mise au point de la fonction thyroïdienne : le corps thyroïde élabore, met en réserve et sécrète les hormones iodées. La forme de réserve en est la thyroglobuline, macromolécule protéique. Le transport se fait ensuite par certaines protéines plasmatiques spécifiques, vers les tissus où elles exercent leurs effets et où elles sont métabolisées. Leur mode d'action est encore mal connu. Mais on commence à posséder certains faits sur leur cinétique et leur pénétration cellulaire. Il est à peine besoin de rappeler l'essor de leur étude par l'iode marqué, et les techniques biochimiques combinées.

## I. — BIOSYNTHESE

On assigne très schématiquement à l'hormonogénèse les étapes suivantes :

1° CAPTATION DES IODURES PLASMATIQUES et concentration dans la glande thyroïde (LUNDE, MARINE, TATUH) sous la dépendance de la thyroestimuline et du stock iodé préexistant (LEBLOND).

2° OXYDATION DES IODURES par les systèmes enzymatiques oxydatifs présents dans le corps thyroïde (MORTON) et fixation de l'iode organique sous forme de molécule activée dans la molécule complexe de la thyroglobuline, sur certains des acides aminés qui la constituent (thyrosines) (HARRINGTON) avec formation de précurseurs : selon les concentrations on obtient monoiodothyrosine ou diiodothyrosine (ROCHE). Cette réaction d'oxydation est complètement inhibée en l'absence d'oxygène et par les inhibiteurs de la cytochrome oxydase (cyanure, acides, sulfures, thiourée, thiouracil et dérivés).

3° CONDENSATION DES THYROSINES à l'intérieur de la thyroglobuline et constitution des hormones thyroïdiennes. Elle peut être accélérée par certains catalyseurs oxydants et en particulier l'iode (215). *In vitro*, c'est ainsi que l'on obtient par condensation de 2 molécules de diiodothyrosine, la thyroxine, et la triiodothyronine par condensation d'une molécule de monoiodothyrosine et une de diiodothyrosine (215, 231).

4° PROTÉOLYSE DE LA THYROGLOBULINE par un enzyme protéolytique du groupe des catheptases, libérant des iodothyronines qui sont mises en circulation. Tous les acides aminés iodés constituent l'hormone thyroïdienne, alors que les iodothyrosines ne passent pas dans le sang à l'état normal. Un enzyme spécifique ou deshalogénase, actif seulement sur la forme I (FLETCHER), leur fait perdre leur iode. Celui-ci est récupéré, réincorporé dans la molécule de thyroglobuline, réalisant le cycle métabolique intra-thyroïdien de l'iode. La tri- et la tétra-iodothyronine passent dans la circulation générale, représentant deux formes de l'hormone thyroïdienne (215).

## II. — TRANSPORT PLASMATIQUE

Les hormones circulantes sont donc constituées par la thyroxine ce qui était connu depuis longtemps, par la L-triiodothyronine, et par leurs métabolites (215, 219, 48) plus accessoirement L T' 3 et L T' 2 (ROCHE et MICHEL).

La triiodothyronine a été mise en évidence de façon certaine dans le sang circulant, mais elle n'y serait pas constante, c'est pourquoi sa présence a été longtemps discutée (215, ADAMS, WERNER). Les hormones thyroïdiennes se trouvent dans le plasma (229), liées aux protéines sanguines. Les techniques électrophorétiques précises ont mis en évidence leur migration avec les alphas I et alphas II globulines, tandis que les gammas globulines en sont dépourvues. La thyroxine migre surtout avec les alphas I globulines accessoirement avec la fraction albuminique. Ces globulines sont dites « thyroxin binding proteins » ou TBP (48, 215, ROBBINS). La liaison hormone-protéine est simple car on peut les extraire du plasma par le n-butanol (TREVOROW and FASHENA). Des protéines sériques non globuliniques possèdent aussi la propriété de la TBP : tel est le cas d'une préalbumine qui fixe la thyroxine (INGBAR). La liaison de la thyroxine et des protéines paraît spécifique et solide tandis que la liaison de la triiodothyronine est beaucoup plus labile (163, 48). On ne sait pas exactement si le type de liaison est différent. Mais il est certain que l'affinité de la thyroxine vis-à-vis de la protéine est beaucoup plus grande que celle de la triiodothyronine, ne portant environ que sur le tiers de l'hormone dans les conditions où la thyroxine est totalement liée. Ceci a été mis en évidence par les difficultés de déplacer la thyroxine par la triiodothyronine. Un excès de thyroxine déplace la triiodothyronine mais l'inverse peut également être obtenu dans les proportions dont nous venons de parler. Les autres métabolites thyroxiniens migrent avec les albumines (3,3'T<sub>2</sub>, 3,5T<sub>2</sub>) ou restent à l'état libre (ROBBINS and RALL).

Il existe un équilibre simple entre l'hormone libre et celle liée aux protéines, soumis à l'influence du pH (215). Les modifications de celui-ci activeraient la liaison protéinique et même,

provoqueraient le fait qu'une protéine non liante puisse contracter une liaison avec les hormones thyroïdiennes.

Donc, la triiodothyronine ne constitue qu'un faible pourcentage de l'iode protéique total (protein bound iodine : PBI), alors que la thyroxine en représente 70 % environ (215). Il semble enfin que cette forme physiologiquement inactive d'emblée représente la forme de transport de l'hormone et non pas sa forme d'utilisation (232). Signalons aussi la pénétration de la triiodothyronine dans les érythrocytes. Les variations de la captation de la triiodothyronine par ces derniers ont même été proposées comme test de la fonction thyroïdienne, car ce phénomène dépendrait de la quantité de T 3 libre dans le sérum (58).

### III. — PENETRATION DANS LA CELLULE

Au niveau des récepteurs cellulaires la pénétration hormonale est sous la dépendance des fractions protéiques auxquelles elles sont liées (ROCHE, 219). La constante de fixation de T 3, très inférieure à celle de T 4, est sans doute responsable de sa plus grande diffusibilité et de sa plus grande vitesse d'utilisation (chez le rat T 3 est plus rapidement utilisé que son isomère T' 3, lequel présente de grandes analogies avec T 4) (251). On a pu démontrer la cinétique de disparition des hormones marquées et par voie de conséquence établir leur demi-vie biologique. Elle est de 2 jours 1/2 à 6 jours pour T 3, le double pour T 4, mais seulement de quelques minutes pour T' 2 (GROSS).

On a prétendu pour expliquer ces différences que T 4 subirait une désioduration partielle pour donner T 3 qui serait la véritable hormone périphérique (152). En fait la quantité de T 3 dérivant de T 4 est insignifiante. On admet actuellement que T 3 pas plus que T 4, n'est la forme active de l'hormone (215).

### IV. — METABOLISME GENERAL.

Nous verrons uniquement quelques particularités du métabolisme de T 3 par rapport à celui de T 4.

Dans le métabolisme de ces hormones on retrouve le rôle de plusieurs organes : on a mis en évidence la présence de T 3 grâce

à l'iode marqué, les concentrations obtenues dépendant beaucoup de la dose mise en jeu.

T 3 est concentrée dans la matière grise cérébrale du lapin au niveau de l'éminence médiane et intensément retenue par les deux lobes hypophysaires (95, 283). T 4 y est à doses moindres. Après administration de T 3 marquée, on retrouve une localisation dans les poumons, la rate, le cœur, les muscles, le squelette, les ovaires, les glandes salivaires, le pancréas, la vessie, l'urètre (219).

A doses égales T 3 est 3 fois plus concentrée dans les tissus et en particulier le cerveau que T 4. La répartition semble être proportionnelle à la quantité d'eau que les tissus contiennent (219, 94).

La preuve de la pénétration de T 4 ou de T 3 dans la cellule n'est pas apportée de façon formelle. Mais si T 4 reste longtemps dans les espaces lacunaires (245) T 3 disparaît rapidement du plasma pour pénétrer dans les espaces extra-cellulaires.

Les cellules hépatiques fixent des quantités importantes de T 3 mais de façon fugace, l'excrétion biliaire est notable, l'élimination rénale est faible (245, 219, 215). Le passage intra-cellulaire est rapide (219). Il semble y avoir un équilibre dynamique entre le milieu interstitiel et le milieu cellulaire.

## V. — ROLE DU FOIE ET DU REIN.

Le foie joue un rôle démontré dans le métabolisme de T 3 et de T 4. Après injection de T 3 marquée on retrouve une fixation de 20 à 40 % dans la cellule hépatique, maximum à la 5<sup>e</sup> heure, se maintenant au même taux pendant 10 heures environ (ROCHE, LEBLOND).

La nature des corps élaborés dans le foie après administration d'iodothyronine marquée a été étudiée par analyse chromatographique. C'est ainsi qu'on a pu mettre en évidence les trois voies principales du métabolisme hépatique : conjugaison, oxydation, désioduration et désamination. De nombreux travaux expérimentaux ont permis de le mettre en évidence : étude sur

coupe de foie, fixation par les mitochondries, injections d'iode marqué... (ROCHE et coll., BROUCK, DICKENS and SALMONY).

LA CONJUGAISON est l'un des phénomènes les plus importants. Il peut se faire de deux façons.

1° *Conjugaison sur l'hydroxyle phénolique* de la thyronine par l'acide glycuronique (BÉRAUD, TAUROG, VANNOTTI, ROCHE, 247, 249). Ce phénomène est commun aux 4 iodothyronines. Le donneur d'acide glycuronique est l'acide uridine-glycuronique-diphosphate (U. G. D. P.), exigeant la présence de glycuronosyltransférase. Ce mécanisme est surtout important dans le foie (150). La quantité de glycuroconjugué (GT) est inversement proportionnelle à la vitesse du transit hépatique des hormones (GT 4, GT' 3, GT<sub>3</sub>). Leur formation paraît relever d'un processus de détoxication régulateur de l'hormonémie (269, 248). En effet les glycuroconjugués sont partiellement hydrolysés par la  $\beta$ -glycuronidase des bactéries intestinales, l'hormone ainsi régénérée est résorbée participant à un cycle entérohépatique. L'existence de ces glycuroconjugués est donc de brève durée. C'est avant tout un mécanisme d'économie des hormones. C'est en quelque sorte une réserve hormonale, car en soustrayant une grande partie des iodothyronines, à l'inactivation qu'est la désioduration complète, cette conjugaison permet une concentration hormonale rapide dans le foie, organe de transit.

Le foie n'est pas le seul organe de la glycuroconjugaison qui se produirait également dans le muscle et dans le rein (219).

2° *Mécanisme de conjugaison* : il a été mis en évidence dans la bile de sujets hypothyroïdiens recevant T<sub>3</sub> radio-active (84) après l'avoir été chez le rat (238, 239, 240). C'est la conjugaison de T<sub>3</sub> avec un sulfate aboutissant à l'ester sulfurique de T<sub>3</sub> (ROCHE...) (ST<sub>3</sub>). Celui-ci a été mis en évidence dans la bile du rat ayant reçu d'une part T<sub>3</sub> marqué, d'autre part sulfate marqué (239, 240). L'identification de ST<sub>3</sub> a été faite par chromatographie sur papier. Cet ester sulfurique est l'un des métabolites naturels de l'hormone triiodée qu'excrète la bile (84). Le mécanisme de formation n'est pas connu de façon certaine. Mais l'on suppose qu'il est voisin de la *sulfoconjugaison* d'autres

phénols chez qui le donneur de sulfate a été identifié au 3'-phosphoadénosine-5'-phospho-sulfate.

Le transfert du sulfate actif sur l'accepteur est assuré par une sulfokinase (GRÉGORY). Le devenir de ST<sub>3</sub> est différent de GT<sub>3</sub> (239). Alors que GT<sub>3</sub> n'est pas normalement trouvé dans le plasma, ST<sub>3</sub> y a été mis en évidence. Son métabolisme en est différent. Il se fixe aux albumines plasmatiques et diffuse plus lentement que la forme libre de l'hormone dans les espaces extracellulaires. Cependant sa désioduration est rapide contrairement à GT<sub>3</sub>. La résorption dans le duodénum n'est que partielle, mais participe à la circulation entéro-hépatique. On a établi récemment que ST<sub>3</sub> est hydrolysé lentement par une arylsulfatase intestinale, T<sub>3</sub> est alors résorbée, néanmoins la majeure partie de ST<sub>3</sub> fait retour inchangé à la circulation générale (238, 215, 219).

La forme sulfoconjuguée de T<sub>4</sub> existe également (ST<sub>4</sub>), mais en faible quantité (219). Si l'on compare T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> après injection de l'une et l'autre hormones, on constate : augmentation rapide de ST<sub>3</sub> atteignant 50 % à la 2<sup>e</sup> heure puis diminuant tandis que la quantité d'iodure augmente, la proportion de GT<sub>3</sub> demeure faible et se stabilise autour de 10 %. Dans le cas de T<sub>4</sub> la disparition de l'hormone, du plasma et de la lymphe est lente, les iodures se forment plus lentement, enfin ST<sub>4</sub>, GT<sub>4</sub> et TA<sub>4</sub> sont en faible quantité. On peut mettre ceci en parallèle avec la lenteur de pénétration cellulaire de T<sub>4</sub>.

ST<sub>3</sub> est le métabolite principal de l'hormone triiodée. La conjugaison sulfurique a lieu également dans le muscle concurremment au foie, mais si ST<sub>3</sub> hépatique est déversé essentiellement dans la bile, ST<sub>3</sub> tissulaire fait rapidement retour vers la circulation générale. Le rôle biologique de ST<sub>3</sub> apparaît donc différent d'un simple processus de détoxication. Il est lié au mécanisme physiologique de régulation de l'hormonémie. Aussi l'a-t-on considéré comme une réserve circulante de triiodothyronine (215, 219).

— DÉSIODURATION : la désioduration des iodothyronines se fait principalement dans le foie, le rein mais aussi les autres tissus. Les métabolites sont retrouvés dans les urines (215, 219) sous forme d'iodures.

Après traitement thyroïdien chez le chien hépatectomisé, on retrouve dans les urines des glycuronates et une faible quantité d'iodures : ce qui implique le rôle principal du foie dans la déshalogénéation (92). La présence de composés iodés et de T 3 elle-même a été mise en évidence dans le rein de rat thyroïdec-tomisé après injection de T 3 radio-active, ce qui tend à prouver le rôle du rein dans la déshalogénéation de T 3 (243). De plus le rein n'excrète qu'une partie des iodures, en réabsorbe l'autre.

— CES ASPECTS DU CATABOLISME des hormones thyroïdiennes ne sont pas les seuls. A côté se produisent une *désamination* et une *décarboxylation oxydative* de façon simultanée (LARDY, 215, 219). D'une part dans le rein : formation d'acide 3, 5, 3' triiodoacétique (TA<sub>3</sub>, 295) dans le rein, mais aussi sans doute concentration car sa formation dans le muscle a été établie. TA<sub>3</sub> provient sans doute de la décarboxylation oxydative de l'acide 3, 5, 3' triiodothyropyruvique, lui-même produit de la désa-mination oxydative de T' 3 déjà signalée dans la bile. Ceci a été obtenu *in vitro*, et l'on a montré que des mitochondries rénales traitées par les ultrasons libèrent un système enzyma-tique oxydant T<sub>4</sub> et T<sub>3</sub> en acide iodothyroacétique, dont le précurseur est l'acide iodothyropyruvique correspondant. La diiodothyronine subit également une désamination oxydative puis une hydrogénation aboutissant à l'acide 3, 5 diiodo-4-hydroxyphényl-lactique (242, 243, 237). D'autre part dans le foie : désamination oxydative, identique à celle de tous les acides aminés avec formation d'acides  $\alpha$ -cétoniques dérivés des hor-mones. On obtient l'acide 3, 5, 3' triiodothyropyruvique (KT<sub>3</sub>) dans la bile de rat traité par T<sub>3</sub> marquée (243). De même KT<sub>4</sub> a été isolé en petites quantités.

Ce processus de désamination peut être obtenu soit par l'action d'une L-amino-acideoxydase, soit par transamination suivie d'une oxydation ou la coexistence des deux mécanismes. Un métabolite biliaire de T' 3 et T' 2 semble bien être leur analogue pyruvique (219, 214).

Cette désamination oxydative est donc une étape métabolique générale dans la dégradation des hormones thyroïdiennes.

Elle est suivie d'une *décarboxylation oxydative*, dont on a pu

mesurer l'intensité par le dosage du gaz carbonique dégagé après traitement à la thyroxine dont le carboxyle possédait un 14 C. (KLITGAARD et LIPNER).

Par ailleurs on a mis en évidence un nouveau métabolite urinaire de la thyroxine : dérivé méthylé de sa fonction phénol (Me T<sub>4</sub>), dont le rôle est inconnu (219).

De même il existerait dans le cerveau un métabolite intermédiaire propre qui n'a pas été mis en évidence, mais qui pour certains serait l'acide iodothyropropionique.

Le foie et le rein jouent donc un rôle important dans le catabolisme et l'excrétion, l'inactivation ou la mise en réserve des hormones thyroïdiennes.

## VI. — L'ELIMINATION DE T<sub>3</sub>

Bien que l'élimination globale principale des iodothyronines soit urinaire, celle de T<sub>3</sub> est importante dans les fécès : GROSS et LEBLOND (116) ont montré qu'après injection d'iode marqué, on en retrouvait 50 % dans la bile et 75 % dans les fécès en 24 heures, sous forme d'iode organique, avec des variations tenant à la dose ou à l'espèce animale.

Pour T<sub>3</sub> plus particulièrement la cléarence biliaire est plus rapide et plus grande que pour T<sub>4</sub> (la plus grande partie des deux est conjuguée et passe comme telle dans la bile). L'élimination urinaire sous forme de iodures de T<sub>3</sub> est plus faible que pour T<sub>4</sub> (ROCHE, PITT-RIVERS). Rappelons le rôle des conjugaisons qui par deux mécanismes différents constituent en quelque sorte un court-circuit au catabolisme thyroïdien, si bien que la plus grande partie des hormones ou de leurs intermédiaires passe à nouveau dans la circulation générale.

## VII. — LA FORME ACTIVE DE L'HORMONE

A ce sujet les travaux et les discussions ont été très nombreux (BROUCK, DICKENS, LEHNINGER, GROSS, PITT-RIVERS, MICHEL...). Le délai d'utilisation périphérique des hormones connues est un gros argument en faveur d'une forme active

encore inconnue de ces hormones, de même que l'absence de réponse métabolique de tissus maintenus dans des milieux très fournis en hormones. Avec MICHEL nous résumons les hypothèses actuelles, qui le restent, pour essayer d'expliquer le mécanisme physiologique (219, 215).

— Soit les hormones ne parviennent que très lentement au récepteur cellulaire. Ceci est valable en partie pour T<sub>4</sub> fortement liée à T. B. P., mais ne rend pas compte du temps de latence de T<sub>3</sub> qui cependant est rapidement fixée par les tissus.

— Soit les hormones doivent subir une transformation métabolique. A l'heure actuelle rien n'a été prouvé de l'action hormonale plus active des métabolites connus (DICKENS).

— Dernière hypothèse : après pénétration dans la cellule les hormones exigeraient un apport d'énergie pour être activée (MICHEL). Ceci rendrait compte des besoins intimes de l'organisme en hormones thyroïdiennes car il y aurait passage d'une forme à l'autre. Dans ce cas il n'est pas impossible que seule la sécrétion de T<sub>3</sub> suffise aux besoins hormonaux, T<sub>4</sub> ainsi que ST<sub>3</sub> étant deux formes circulantes de réserves hormonales.

Rien actuellement ne plaide de façon formelle pour l'une ou l'autre hypothèse. Cependant il faut remarquer que l'inactivation des hormones est sous l'étroite dépendance de leur métabolisme, la désioduration étant à ce point de vue le principal processus inhibiteur.

Si bien qu'actuellement dans l'incertitude où nous sommes, nous ne pouvons pas admettre que T<sub>3</sub> plus que T<sub>4</sub> soit la forme active de l'hormone thyroïdienne.

### **Particularités de l'action physiologique de T<sub>3</sub> et de ses dérivés**

Les premiers essais de GROSS et PITT-RIVERS (120, 124), montrèrent que la L-T<sub>3</sub> était beaucoup plus active que la L-T<sub>4</sub> dans le test de l'action goitrigène provoquée par la thiouracile sur le rat. Depuis ces auteurs ont vérifié que L-T<sub>3</sub> est 5 fois plus active que L-T<sub>4</sub> dans de nombreuses expériences sur l'animal

(124) et au moins aussi active que L-T<sub>4</sub> sur le rétablissement du métabolisme de base et de la cholestérolémie chez le sujet myxœdémateux (120). Puis de nombreux travaux confirmèrent ces constatations (la comparaison entre les diverses formes de l'hormone thyroïdienne est toujours faite à dose égale).

Les expérimentations ont été multiples, nous allons les noter pour en retenir surtout les notions actuelles de la physiologie des hormones thyroïdiennes sous l'angle de L-T<sub>3</sub>, puis de D.L.-T<sub>3</sub>.

## A. — LA TRIIODOTHYRONINE

1° L'EFFET CALORIGÈNE ET LA THERMORÉGULATION PAR T<sub>3</sub> : GROSS, PITT-RIVERS, THILBAULT, DELTOUR et KARAMOURTZAMIS, les premiers mettent en évidence le rétablissement du M.B. chez le rat thyroïdectomisé (68, 125). Puis se succèdent les opinions basées sur l'expérimentation : T<sub>3</sub> est 4 fois plus active sur le M.B. chez le rat, par voie orale en particulier (72, 227) ; elle est 3 à 5 fois plus active sur l'augmentation de la consommation en oxygène chez le rat thyroïdectomisé (293, 135, 68) que ne l'est T<sub>4</sub>, mais action égale chez le rat normal (105, 136). L'effet calorigène de L-T<sub>3</sub> est 4 à 5 fois plus important que celui de L-T<sub>4</sub> chez le rat thyroïdectomisé, égal chez le rat normal (134).

2° LA CROISSANCE ET LA DIFFÉRENCIATION : action 3 fois supérieure, de T<sub>3</sub> sur T<sub>4</sub>, sur la croissance du rat nouveau-né (301) ; seuil d'action de T<sub>3</sub> est 8 fois plus bas que T<sub>4</sub> sur la larve *Rana*, alors que sa toxicité est 20 fois inférieure (210).

3° ACTION ANTI-GOITRIGÈNE : c'est l'un des trois principaux tests expérimentaux avec les deux précédents : il est particulièrement remarquable. Selon la méthode de DEMPNEY et ASTWOOD, L-T<sub>3</sub> est 3 fois plus active que L-T<sub>4</sub> (120) ; selon TOMICH 4 à 7 fois supérieure dans la prévention du goitre (293, 134).

Réduction de la fixation d'iode radio-actif par le corps thyroïde, chez des sujets normaux, 8 à 10 fois plus importante avec T<sub>3</sub> qu'avec T<sub>4</sub> (175, 269). L'inhibition de la concentration des

iodures sanguins par la thyroïde du lapin, par diminution de la sécrétion de T. S. H. est en ordre décroissant : T 3, T' 3, T' 2, T 4 (56, 57, 171).

La désioduration de T 4 est inhibée par l'administration de LT<sub>3</sub> et par le thiouracile (163). Donc L-T<sub>3</sub> augmente la sensibilité à la T. S. H.

4° ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : TIMIRS a montré que T 3 augmente l'excitabilité cérébrale et sa capacité (291), action beaucoup plus marquée qu'avec T 4, et encore plus nette après surrénalectomie. T 3 est plus concentrée dans le cerveau du lapin (283), L-T<sub>3</sub> est plus concentrée dans l'hypophyse du lapin que T' 3, puis T' 2, enfin T 4 (57).

5° AUTRES ACTIONS SUR LES MÉTABOLISMES : T 3 est globalement plus active sur les échanges biologiques, 3 à 5 fois plus que T 4 pour SELENKOW (258), 7 fois plus pour FERGUSON, par voie orale (89). *In vitro* l'action sur les cultures de tissus est supérieure à celle de T 4, foie en particulier, labile sur le métabolisme du tissu cardiaque, nulle sur les tissus non sensibles à T 4 (316, 20). Pour T 3, la réduction de survie des souris en anoxie est 4 à 5 fois plus grande que pour T 4, et 5 à 10 fois plus que pour D.L.-T<sub>4</sub> (193, 30).

Action plus faible de T 3 sur la lactation, chez la vache, par rapport à T 4 (20).

La fixation par les érythrocytes de l'hormone thyroïdienne est plus forte pour T 3 que pour T 4 (58, 59).

Sur le système cardio-vasculaire : l'action de T 3 est comparable à celle de T 4, le pouls et la tension se normalisent, de même l'E. C. G., précédant l'euthyroïdie (271). Modifications du myocarde (273 bis).

Son action sur les métabolismes se traduit par : la modification de la cholestérolémie, de la créatinurie, la charge glycogénique du foie, la normalisation des électrolytes et du métabolisme de l'eau chez le rat surrénalectomisé, et traité par T 3 (291, 227).

Activité plus grande vis-à-vis des systèmes enzymatiques (35 bis).

Augmentation de l'excrétion du magnésium (279). Stimulation par T 3 supérieure à T 4, dans l'augmentation de l'inhibition de l'adrénaline sur l'intestin de lapin éthyroïdé (131).

Action sur le thymus est inférieure à T 4 (290). Chacune des deux hormones a une action spécifique différente et entraîne une différence dans le taux de production des types variés de stéroïdes corticaux.

La sécrétion plus abondante, traduite par T 3 marquée présente dans le sérum, en plus grande quantité chez l'hyperthyroïdien que chez l'euthyroïdien, rejoint la théorie de PLUMER (79).

6°. LATENCE ET DURÉE D'ACTION : L-T<sub>3</sub> est une hormone qui agit plus rapidement que la L-T<sub>4</sub>, mais si son action est plus marquée, elle dure moins longtemps : T<sub>3</sub> marquée n'est retrouvée dans le sérum, que 2 à 7 jours, T<sub>4</sub> marquée l'est, pendant 6 à 7 jours (178, 274).

T<sub>3</sub> est désiodurée plus rapidement que T<sub>4</sub>. Dans T<sub>3</sub> la labilité de l'iode du noyau phénol est plus grande. L'excrétion de T<sub>3</sub> dans les fécès est indépendante de la dose, tandis que pour T<sub>4</sub> elle lui est proportionnelle. T<sub>3</sub>, sécrétée ou injectée est plus rapidement retenue et absorbée par les tissus.

On n'a rien trouvé, du point de vue réactions antigéniques, qui diffère sensiblement, entre les différentes formes de l'hormone (208 *bis*).

Donc, de façon générale, T<sub>3</sub> est de 5 à 10 fois plus active que T<sub>4</sub> selon le test choisi. Ce potentiel biologique plus grand est actuellement considéré comme dû, soit à sa plus grande disponibilité envers les tissus, soit à une plus grande activité sur les systèmes enzymatiques, sur lesquels la disparité de son action a été mise expérimentalement en évidence.

Rien n'est prouvé encore. On peut espérer que ce le sera.

## B. — LES METABOLITES

Ils sont nombreux et non encore tous identifiés. Leur action, en regard de celle des hormones mêmes a été recherchée, dans le but surtout de mettre en évidence la véritable forme d'utilisation périphérique.

Les dérivés tri- et tétra-iodothyroacétiques : l'effet immédiat sur la respiration de coupes d'organes maintenus en survie a été très controversé. Mais le rapport P/O est modifié avec TA<sub>3</sub>, alors qu'une incubation est nécessaire pour T<sub>3</sub> (DICKENS et SALMONY), « swelling » immédiat des mitochondries sous l'effet de TA<sub>3</sub>. De même l'action du dérivé acétique de l'hormone triiodée est plus marquée sur l'augmentation de la respiration des leucocytes, provoque une élévation fugace de la consommation d'oxygène, là où T<sub>3</sub> ne donne rien. Dans la majorité des cas TA<sub>3</sub> ne donne aucun effet supérieur à celui de T<sub>3</sub> (FRASER). THIBAULT et PITT-RIVERS ont mis en évidence l'action sur la production d'oxygène *in vitro* et *in vivo*, des dérivés acétiques et pyruviques de T<sub>3</sub> (288). TA<sub>3</sub> a une action fugace et minime sur l'inhibition de la concentration des iodures sanguins par le corps thyroïde (56). L'acide TA<sub>3</sub> est fixé par l'hypophyse en quantités faibles (57).

Les dérivés azotés de LT<sub>3</sub> ont une action chronotrope plus (141). Les dérivés par modification de la chaîne latérale alanyl (les acides, triiodothyro, -butyrique, -propionique, -pyruvique, -acrylique, et -acétique), ont dans l'ensemble une activité faible sur la consommation d'oxygène, et la prévention du goitre ou la diminution de la TSH, action beaucoup plus appréciable que celle de la T<sub>4</sub> sur la croissance. Tout ceci a été mis en évidence expérimentalement chez le rat et le têtard (215, 48). Les dérivés halogénés des hormones thyroïdiennes ont une activité très faible et décroissante lorsque l'iode est remplacée par le brome et le chlore.

Les thyroxamines ont peu d'activité calorigène, non démontrée dans les systèmes biologiques.

Les dérivés conjugués (GT<sub>3</sub> et ST<sub>3</sub>) ne sont pas des formes actives, mais des formes de réserve ou de transport. En particulier, la forme sulfoconjuguée de T<sub>3</sub> y joue un rôle important : si bien que l'on peut admettre, étant donné que ST<sub>3</sub> est présent dans la bile, le sang et le rein mais pas dans le muscle : l'hormone libre passe dans la circulation puis dans le foie et le rein où elle est conjuguée. Cette forme conjuguée repasse à nouveau dans le sang mais avant de pénétrer dans le muscle, l'hormone est libérée

à nouveau. Ceci explique aussi les petites quantités d'hormones libres dans le sang.

La signification des autres métabolites n'est pas toujours connue, mais l'on doit souligner que ces intermédiaires ne sont pas les mêmes selon les organes et les points d'action. Ceci a sûrement la valeur de correspondre à une spécificité d'action.

### C. — PAR RAPPORT AUX AUTRES HORMONES THYROIDIENNES

On a cherché à savoir si les différents potentiels d'action pouvaient se rattacher à la structure (215, 251, 48, 254).

C'est ainsi que l'on a pu démontrer que l'activité variait selon la position de l'iode : si celui-ci est en 3' et 5' il est 50 % plus actif que s'il est en 3, 5.

Que le diphenyléther est indispensable.

Que les dérivés diiodés des thyronines ont un effet calorigène.

Que les dérivés trihalogénés, substitués en 3, 5 et 3' sont plus actifs que les correspondants tétra-halogénés (2 exceptions seulement : MUSSETT et PITT-RIVERS, SHELLABARGER).

La position des substituants est importante. Les dérivés ortho et méta n'ont pas d'activité par rapport à l'isomère naturel.

La longueur de la chaîne latérale est optima pour les séries à 3 carbones. L'activité décroît, si la chaîne diminue ou augmente. C'est ainsi que l'acide thyropropionique a une activité plus grande que les autres dérivés. Les composés dans lequel le groupement carboxyle de la chaîne latérale est absent (iodothyronamines) ou bloqué (thyronine ester) ont un potentiel d'action diminué.

Le degré d'ionisation joue également mais là encore nous retrouvons T 3 comme la plus active de la série. Les thyronines phénoliques dérivées de T 4, bien que plus dissociées sont moins actives. La diminution de l'ionisation du groupe phénolique des diiodothyronines et de leurs dérivés correspond à leur moins grande activité.

La signification physiologique dépendant de ces structures reste à découvrir.

## D. — LA DL TRIIODOTHYRONINE

Nous avons vu la grande activité physiologique de la triiodothyronine rapportée à sa forme L. Mais expérimentalement et cliniquement les accidents d'intolérance ont été comparables à ceux de T 4. La forme D pratiquement inactive est bien mieux supportée par l'animal ou le patient. La forme synthétique D. L. de la triiodothyronine possède donc une meilleure tolérance que la forme L tout en gardant une activité intéressante.

Son activité dépend de la présence d'un atome d'iode en 3 et en 3' augmenté par la substitution en 5 d'un troisième atome d'iode. La substitution en 5' en aurait diminué l'efficacité d'action (251). C'est pourquoi nous considérons uniquement la 3, 5 3' DL-triiodothyronine ou D.L.-T<sub>3</sub>. Elle est 2 fois moins active que la LT<sub>3</sub> elle-même 5 à 7 fois plus active que T 4. Son action est plus précoce.

Elle est une fois et demi plus active que la T 4 dans l'action calorigène (245, 289). Elle est 3 à 5 fois plus active que T 4 dans l'augmentation des échanges gazeux de l'animal thyroïdectomisé (70, 123 et 293). Son activité antigotrigène est 5 fois supérieure à celle de D.L.-T<sub>4</sub>, égale à celle de T 4, 3 à 5 fois inférieure à celle de T 3 (254). Le même rapport d'activité se retrouve pour les dérivés lévogyres : la D.L.-3, 3'-T 2 a 82 % de l'activité antigotrigène de D.L.-T<sub>4</sub>. La D.L.-T' 3 étant pratiquement inactive.

Sur la croissance et la métamorphose des batraciens, D.L.-T<sub>3</sub> est 4 fois plus active que D.L.-T<sub>4</sub> (254). Les formes D. L. des diiodothyronines étant faiblement actives.

Au total la D.L.-T<sub>3</sub> est 5 à 10 fois plus active que la D.L.-T<sub>4</sub> selon le test choisi. La D.L.-T' 3 n'ayant que 5 % de l'activité de la D.L.-T<sub>4</sub> (254).

Elle est 4 à 5 fois plus active que T 4 et diffuse plus rapidement.

En théorie, seule la forme L est physiologiquement active, et la forme D. L. devrait être 50 % moins active. En fait la forme D est métabolisée dans les cellules de l'organisme, aboutissant à la formation de dérivés tels que TA<sub>3</sub>, dont l'activité spécifique est indéniable. Elle n'a pas d'effet cumulatif (215).

La rapidité d'action de D.L.-T<sub>3</sub> comparée à celle de la poudre de thyroïde et à celle de LT<sub>4</sub> est respectivement de 5 jours, 21 jours et 19 jours, 2. Elle agit donc 4 fois plus vite.

La durée d'action pour la poudre de thyroïde est 31,7 jours, de 26,4 jours pour la LT<sub>4</sub> sodique, de 9,8 jours pour la D.L.-T<sub>3</sub>.

Donc la D.L.-T<sub>3</sub> est expérimentalement une hormone qui diffuse rapidement, dont l'action est plus importante que celle de la thyroxine et de ses dérivés, sous toutes leurs formes. Son métabolisme particulier rejoint celui de T<sub>3</sub>. La durée du séjour de l'hormone dans l'organisme est presque 3 fois plus brève que celui de la thyroxine, son élimination plus rapide.



## CHAPITRE II

### OBSERVATIONS

Le lot d'observation que nous présentons, a été retenu de tous les myxœdèmes suivis au cours des dix dernières années à la clinique médicale infantile et dans les services de pédiatrie des hôpitaux de Lyon, qui ont comporté un traitement à la DL-triiodothyronine. Nous les rapportons toutes, sans critère de sélection, à l'exception de quelques observations d'enfants qui n'ont pas été revus, les familles n'ayant pas répondu à nos convocations.

Il faut remarquer que ce lot d'observations ne peut pas être un reflet exact du résultat que l'on obtient habituellement dans les myxœdèmes, car nous le reverrons par la suite, dans un grand nombre de cas, la DL-triiodothyronine n'a été donnée que secondairement devant l'insuffisance du traitement classique.

LA CLASSIFICATION de nos observations peut se faire de la façon suivante :

1° *groupe d'observations* : ce sont des enfants présentant un myxœdème par erreur d'hormonogénèse. Dans tous les cas le diagnostic a reposé sur une étude biologique précise que l'on retrouvera dans les observations. Nous avons réuni ici 15 observations qui sont les numéros 1 à 13, 23, 42, 44.

2° *lot d'observations* : le plus important en nombre (25), a réuni des enfants présentant un myxœdème congénital par hypoplasie ou ectopie thyroïdienne. La preuve biologique en a été apportée dans la majorité des cas. Cependant dans 5 observations (16, 20, 22, 28, 30) devant la gravité de l'état et le jeune âge de l'enfant l'épreuve au radio-iode n'a pu être pratiquée. Une seule observation a comporté un traitement par D.L.-T<sub>3</sub> seule (obs. 15), toutes les autres ayant reçu divers traitements dont D.L.-T<sub>3</sub>. Ce sont les observations 13, 14, 15 à 33, 36, 37, 40, 41, 45.

*Enfin dans un troisième lot nous groupons* plusieurs observations sous le titre divers : 5 observations. Ce sont 34, 35, 38 et 39 et 43.

*Cette classification* a pour base le diagnostic qui s'est toujours efforcé d'être extrêmement précis : dans tous les cas il s'est agi de myxœdèmes indiscutables cliniquement et dont le diagnostic a presque toujours été confirmé par l'étude de la fixation du radio-iode. Elle nous permet de voir déjà chez quels sujets D.L.-T<sub>3</sub> a été employée. La simple opposition du nombre des observations concernant le myxœdème de l'enfant soit hypoplasique soit par erreur d'hormonogénèse, opposé aux quelques observations de divers (chacune pouvant être presque mise sous une rubrique particulière), met en évidence que notre étude est orientée plutôt vers l'intérêt de D.L.-T<sub>3</sub> dans le myxœdème de l'enfant.

Dans nos observations nous avons essayé de donner de façon précise tous les éléments de diagnostic et l'histoire de la maladie. Nous nous sommes efforcé de préciser la manière dont les différentes thérapeutiques ont été conduites. A part de rares épisodes, ces traitements nous ont semblé avoir été suivis régulièrement. Nous avons confronté tous les résultats obtenus sur un tableau d'ensemble. Mais plutôt que de le rapporter, il nous a semblé préférable de détailler nos observations, puis d'en détailler les résultats. Sauf les cas signalés, D.L.-T<sub>3</sub> a été donnée par voie orale.

## OBSERVATION 1

Due à l'obligeance du Professeur JEUNE (M. 3134)

GEO... Odile, née le 19 septembre 1960 à Oullins.

*Antécédents familiaux* : Aucun. Pas de collatéraux.

*Antécédents personnels* : grossesse normale. Accouchement à terme. Sommet, forceps au détroit supérieur, sans dystocie. P. N. 4,120 kg. Cris immédiats. Enfant vigoureux. Allaitement maternel 2 mois.

Développement : a souri à 2 mois. Tient sa tête à 2 mois 1/2.

*L'histoire de la maladie* : début apparent : depuis la naissance, difficultés d'alimentation, courbe de poids insuffisante (n'a pris que 800 g depuis la naissance). C'est pourquoi les parents consultent le médecin. Celui-ci est surtout frappé par une tête un peu grosse, faciès particulier. L'enfant est hospitalisée à 2 mois 18 jours. A l'examen, myxœdème typique : gros enfant bouffi, macroglossie, cris rauques, météorisme abdominal. Le corps thyroïde a les proportions d'un gros goitre. En scopie, aspect de cardiomégalie. L'âge mental (D<sup>r</sup> Kohler) = 6 à 8 semaines. Retard staturo-pondéral (P = 4900 g, T = 54 cm = un mois, P. C. = 39).

*Bilan* : pas d'anémie. Cholestérol à 1 g 60. E. C. G. = aplatissement diffus des ondes T avec allongement de S T. A l'E. E. G., rythme de veille un peu monomorphe. Le radio-iode : fixation de 39 % à la 6<sup>e</sup> heure, 23 % à la 24<sup>e</sup> et 23 % à la 48<sup>e</sup> heure. Donc petit angle de fuite. P.B.I. = 3,6 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. La cartographie montre une glande en position cervicale.

*Traitement et évolution* : débute le 3 décembre 1960 par 12,5 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>, puis on monte progressivement à 50 microgrammes. Au 4<sup>e</sup> jour, on note déjà une transformation de l'aspect de l'enfant. Un mois après le début du traitement qui est très bien supporté, l'enfant a pris 4,5 cm et 1 400 g. Le corps thyroïde, bien que diminué, est encore légèrement hypertrophié. Après 6 mois de traitement on note de gros progrès : plus de constipation, plus de pâleur, bon appétit, s'est éveillée. A 9 mois, elle se tient assise toute seule, corps thyroïde seulement perçu, deux dents. En 5 mois a pris encore 10 cm et 2 kg 500. Le traitement est continué à la dose optima de 62,5 microgrammes. La courbe de taille s'est accélérée. L'enfant a pris encore 7 cm en 3 mois 1/2. La taille est donc normale. L'âge osseux, refait en septembre 1961 est autour de 18 mois, donc légèrement en avance. Le développement psycho-moteur : à un an, se tient debout avec appui, préhension normale, dit quelques mots. A 17 mois a 12 dents, marche avec appui, la taille est normale. Il

ne persiste aucun signe d'hypothyroïdie. Le corps thyroïde est perçu, de volume sensiblement normal.

*Donc* myxœdème par erreur d'hormonogénèse, de début néo-natal. Le diagnostic et le traitement ont été précoces (2 mois 1/2). La D.L.-T<sub>3</sub> a été très bien tolérée et a donné d'excellents résultats. L'enfant est encore jeune et le pronostic est très favorable.

## OBSERVATION 2 (C. M. I. G 3604)

BER... Patrick, né le 28 août 1951.

*Antécédents héréditaires* : Père et mère cousins germains (jeunes, 24 et 29 ans). Pas d'autre antécédent dans la famille. Deux frère et sœur en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale, pas de traitement. Accouchement dix jours après terme, ayant duré 3 heures 1/2, par le sommet. Cyanose. Poids de naissance 3670 g. Ictère physiologique dure 3 jours. Allaitement au sein 1 mois.

Toxicose à 7 mois.

*Développement* : Tient sa tête normalement, se tient assis seul à 10-11 mois. Marche à 2 ans.

*L'histoire de la maladie* : Le début apparent se fait dès la naissance, l'enfant tête mal, il est trop calme. Il a la peau sèche, est frileux mais pas constipé.

Cette hypothyroïdie congénitale est caractérisée par la résistance au traitement antérieur (E.T.) qui en fait est mal toléré. L'enfant rentre dans le service le 21 octobre 1958 (âge chronologique : 7 ans 2 mois).

*À l'entrée* : aspect certain de myxœdème fruste avec gros retard statural (T = 107 = 5 ans), et osseux (= 3 ans). Persistance des signes cliniques d'hypothyroïdie : le corps thyroïde est augmenté de volume, dans son ensemble. Petites malformations congénitales associées. La tête est un peu grosse (P. C. = 57 cm). Age mental = 4 ans.

*Le bilan*, après un mois d'arrêt du traitement : F. S. H., glycémie, F. O., calcémie, normaux. E.E.G. : ralentissement diffus. Cholestérol 1 g 87. Petite anémie.

Le radio-iode montre : fixation normale, P.B.I. bas (4,4), dans les urines, fraction organique pathologique (composé n'ayant aucun caractère des T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>), indice de conversion nettement élevé. Donc myxœdème congénital par synthèse anormale.

*Traitement et évolution* : le traitement est commencé en janvier 1959 par 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. Après un mois de traitement très bien supporté, amélioration nette : diminution du goitre, amélioration scolaire et de la parole, est redevenu droitier, diminution importante des signes d'hypothyroïdie, l'enfant devient vif et bagarreur. Le traitement est suivi aux doses optimas de 50,75, puis 100 microgrammes. Au cours des 3 ans de traitement, l'enfant a présenté un excellent développement staturo-pondéral bien que gardant un petit retard (fin 1961 = 125 cm et 27 kg 500). Les signes d'hypothyroïdie ont presque disparu, le faciès s'est amélioré, il ne garde qu'un léger hypertélorisme. Le corps thyroïde est devenu normal au bout de 5 mois de traitement et n'était plus perçu en décembre 1961. Le développement intellectuel a été le moins bon résultat : progrès par à coups puis palier, le dernier test est de fin 1960, l'enfant atteint largement 6 ans pour 9 ans d'âge. Des progrès ont été enregistrés encore les mois suivants portant surtout sur la scolarité, le langage et le comportement. Le retard reste cependant d'environ 3 ans. Puis, en novembre 1961, on associe 12,5 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> à 2,5 centigrammes d'E. T. car l'enfant garde de petits signes d'hypothyroïdie, signe du sourcil.

*Donc* myxœdème par erreur d'hormonogénèse diagnostiqué tardivement. Echec de l'E. T. Le traitement correct (D.L.-T<sub>3</sub>) n'ayant commencé qu'à l'âge de 7 ans 1/2. Ceci expliquant en partie le moins bon résultat obtenu sur le plan intellectuel que physique. Dans l'ensemble bon résultat.

### OBSERVATION 3 (C. M. I. C 7671)

BON... Brigitte, née le 5 mai 1959, au Creusot.

*Antécédents familiaux* : grand-mère maternelle opérée d'un goitre. Pas d'autres antécédents thyroïdiens. Pas de consanguinité. Une sœur en bonne santé, une sœur traitée ultérieurement pour myxœdème.

*Antécédents personnels* : grossesse normale, accouchement à terme rapide. P. N. 2 950 g. Cris immédiats, ictère physiologique de 3 jours. Allaitement mixte 2 mois, varié à 5 mois. L'enfant sourit à 2 mois.

*L'histoire actuelle* : L'enfant est adressée à la C.M.I. le 3 octobre 1959 à l'âge de 5 mois 1/2, pour retard moteur (ne tient pas sa tête), apathie, difficulté d'alimentation sans constipation, sans prise de poids. A l'entrée, le tableau de myxœdème est typique. Le début remonte à l'âge de 1 mois 1/2, la mère est formelle, apparition progressive des signes d'hypothyroïdie. A l'examen : taille = 50 cm. Le tableau de myxœdème est complet (la peau, le faciès, le gros ventre, l'apathie, la macroglossie). Le corps thyroïde est augmenté de volume surtout au niveau des 2 lobes.

Pas de gros retard intellectuel.

*Bilan* : retard peu important de l'âge osseux (3 mois), dysgénésie des noyaux fémoral inférieur et tibial supérieur. Cholestérol à 1 g 80. E. C. G. : microvoltage, aplatissement des ondes T dans toutes les dérivations. Petite anémie. E. E. G. normal.

Le radio-iode :

1° Avant T. S. H., fixation faible (18 % à la 6<sup>e</sup> heure, 6 % à la 24<sup>e</sup>), angle de fuite très net. Il existe une fraction organique (9,01 %) radio-active importante dans le sérum dont 31 % seulement sont extractibles par le butanol. P. B. I. = 5 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum.

2° Après T. S. H., pratiquement pas d'effet. Mais P. B. I. = 2,8 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum entièrement extractibles par le butanol.

Donc myxœdème par erreur d'hormonogénèse.

*Traitement et évolution* : L'enfant est mise à D.L.-T<sub>3</sub> le 17 octobre : 1/2 comprimé d'abord puis augmentation progressive en 10 jours à 3 comprimés (soit 75 microgrammes). Après 15 jours de traitement, l'équilibre semble obtenu avec 62,5 microgrammes. Amélioration déjà marquée ; amélioration de la macroglossie. A l'E. C. G., apparition des ondes T. Après 2 mois de traitement, l'enfant tient sa tête seule, se retourne sur le ventre, reconnaît son entourage, a pris 7 cm et 560 g. Le corps thyroïde n'est plus perçu. Par la suite, la dose optima varie entre 75 et 81,5 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. A marché seule à 17 mois, à 18 mois, commence à parler, a 16 dents. Enfant vive, développement intellectuel normal. L'âge osseux est également normalisé. Revue en novembre 1961 elle a 2 ans 6 mois. Le traitement est parfaitement toléré. Gros progrès intellectuel. Se déshabille seule. Taille = 88 cm, poids 13 kg 500. Morphologie parfaitement normale. Corps thyroïde à peine perçu. Elle garde comme seul stigmate d'hypothyroïdie un léger hypertélorisme.

Donc excellent résultat de la thérapeutique par D.L.-T<sub>3</sub> seule, sur ce myxœdème par erreur d'hormonogénèse à début précoce d'intensité moyenne.

#### OBSERVATION 4 (C. M. I. C 9783)

BON... Pascale, née le 12 août 1960.

*Antécédents familiaux* : une sœur traitée pour myxœdème (cf. observation n° 3).

*Antécédents personnels* : grossesse normale. Accouchement normal. P. N. 3 kg 220, pas d'ictère. Allaitement 2 mois, puis varié dès 6 mois. Développement normal jusqu'à 4 mois 1/2. Taille normale, tient sa tête, se tenait assise dans une chaise.

L'histoire actuelle débute apparemment vers 6 mois 1/2 : Perte d'appétit, arrêt du développement intellectuel. Ne se tient pas assise, mais ni pâleur, ni constipation, pas d'apathie marquée. La mère note macroglossie à 6 mois, retard statural, faciès évocateur, peau sèche, cheveux secs fins, écrasement de la racine du nez, hypertélorisme. L'enfant entre dans le service en mai 1961. A l'examen, myxœdème certain, mais plus fruste que celui de sa sœur, petit goitre.

*Bilan* : en mai 1961 : E. E. G. : discret ralentissement diffus des rythmes cérébraux. Le radio-iode montre que la fixation cervicale de 10 à 15 % à la 2<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> heure n'est plus que de 6,6 % à la 24<sup>e</sup> heure.

Indice hormonal : 0,59. P.B.I. abaissé à 2,1 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Anémie à 2880.000. Cholestérol à 2 g 15. Aplatissement des ondes T. à l'E.C.G. Age osseux inférieur à un an, mais l'enfant a les points, fémoral inférieur et tibial supérieur. Donc, anomalie de la synthèse hormonale, avec thyroïde cervicale confirmée par la cartographie.

*Traitement et évolution* : Le traitement est mis en route le 12 mai 1961 (12,5 microgrammes puis progressivement 37,5 de D.L.-T<sub>3</sub>).

6 jours après : modification nette du faciès, diminution de la macroglossie. Le traitement est continué, à la dose optima de 56 microgrammes. Tolérance parfaite. Résultat très satisfaisant. Un mois après, l'enfant a le teint rosé, s'est fortifiée, selles normales, bon appétit, le corps thyroïde a diminué de volume. Après 6 mois de traitement, disparition totale de la macroglossie, de tous les signes de myxœdème, sauf hypertélorisme. Après 7 mois de traitement, toujours bien toléré, l'enfant a grandi de 5 cm 1/2, a grossi de 2 kg 500. 5 dents. Marche en tenant un doigt, (donc à 15 mois). Il persiste un léger retard de taille, mais le développement psycho-moteur paraît normal. Le traitement est poursuivi.

*Donc* myxœdème familial, par synthèse hormonale anormale. Le traitement (par D.L.-T<sub>3</sub>) a été institué assez précocement, à l'âge de 9 mois. L'enfant a bien réagi. Le pronostic semble bien favorable.

#### OBSERVATION 5 (C. M. I. G 5769)

FER... Jean-Paul, né le 30 novembre 1952, à Lyon.

*Antécédents familiaux* : pas d'antécédent familial. 3<sup>e</sup> enfant d'une fratrie de cinq (le 4<sup>e</sup> enfant est décédé à 5 mois de toxicose).

*Antécédents personnels* : grossesse normale si ce n'est que la mère a eu un choc psychique. Rien d'autre. Accouchement normal. P. N. 3 kg 750. Cris immédiats.

*Le début apparent* de la maladie s'est fait sentir vers 5 ans. Les parents ont noté un retard statural (96 cm à 5 ans), mais il existe surtout un arrêt de la croissance, l'enfant ne prenant qu'un cm 1/2 les 4 années suivantes. A peu près à la même date, la mère s'inquiète de l'apathie de l'enfant, de son retard scolaire avec stationnement secondaire.

En fait le développement psycho-moteur de l'enfant était déjà un peu en retard : il a marché à 2 ans, premières dents à 9 mois, premiers mots à 4 ans.

Ce n'est qu'à l'âge de 9 ans que la mère montre son enfant à un médecin. C'est l'hospitalisation le 30 novembre 1961.

*A l'entrée* : âge chronologique 9 ans. Retard statural important (taille = 97,5 cm = 3 ans 1/2), retard de croissance segmentaire (membres très courts, tronc développé). Signes d'hypothyroïdie (pâleur, peau sèche, troubles phanères, petite constipation, attitude et démarche caractéristiques, hypertrophie des mollets, apathie...). Le retard psycho-moteur est modéré, lit et écrit couramment.

Le corps thyroïde est augmenté de volume de façon homogène sans nodule. Âge osseux 3 ans, pas de dysgénésie, densification de la base du crâne.

*Bilan* : Cholestérol 1,80 g. E. E. G. : ralentissement global de l'activité cérébrale. Petite anémie.

Le radio-iode :

1° Fixation très élevée ne diminuant pas sous l'effet du thiocyanate donné à la 24<sup>e</sup> heure. Indice hormonal très élevé (60 % insoluble dans le butanol). P. B. I. normal (6,2 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum) ;

2° Après T. S. H., diminution légère de la fixation, nette de l'indice hormonal butano-soluble qui passe de 1,71 à 0,78. La cardiopathie a montré un corps thyroïde augmenté de volume en position normale. Tous les autres examens (Kepler, glycémies, calcémie, corticoïdes) normaux. Donc erreur de la synthèse hormonale.

*Traitement et évolution* : Le traitement a débuté le 29 décembre avec D.L.-T<sub>3</sub> (1, 2, puis 3 comprimés au bout de 3 semaines). Au bout de 15 jours, le goitre diminue, au bout de 3 semaines, il a régressé, mais il n'y a pas beaucoup de modification de l'aspect et du comportement ; il est pâle et anorexique. Devant cet échec, on adjoint 5 cg d'E. T. Cette association donne alors un excellent résultat : en 13 jours, transformation de l'enfant qui s'est réveillé, diminution de tous les signes d'hypo-

thyroïdie. Le goitre a disparu. On continue 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> + 6 cg d'E. T. L'enfant est revu en mars 1962, le bon résultat se maintient. Il a pris 3,5 cm, en 2 mois 1/2 et perdu 250 g. Aspect clinique satisfaisant, corps thyroïde normal.

*Donc* myxoédème par erreur d'hormonogénèse diagnostiqué et traité tardivement à l'âge de 9 ans. Echec partiel de D.L.-T<sub>3</sub> seul. Bon résultat de l'association : malgré le retard du traitement, pronostic favorable, surtout sur le plan intellectuel.

#### OBSERVATION 6 (C. M. I. G 3618)

GER... Luigi, née le 11 août 1946.

*Antécédents familiaux* : du côté de la mère, rien à signaler. Le père est petit (1,59 m), mains carrées, turricéphalie moyenne. La mère et la sœur du père sont également petites.

Ils sont tous originaires de Rome, pas de goitre, pas de diabète, pas de nanisme. Un frère en bonne santé, deux fausses couches.

*Antécédents personnels* : grossesse normale, sans traitement particulier. Accouchement à terme. P. N. 5 kg 400. Forceps, cris immédiats, pas de cyanose. Allaitement artificiel d'emblée, varié à 5 ans seulement. Retard du développement, marche seul vers 3 ans. Premières dents à 3 ans.

*L'enfant entre dans le service le 21 octobre 1958* pour retard de taille et dysmorphisme. A l'entrée : âge chronologique : 12 ans 2 mois.

1° Retard de taille (125 cm = 8 ans 9 mois), raccourcissement des membres évoquant l'achondroplasie. Retard osseux parallèle (9 ans).

2° Nombreuses dystrophies : visage (épicanthus, malformation du lobule de l'oreille, faciès...), turricéphalie avec P. C. = 53 cm ; cou court et large. Par contre le rapport segmentaire de 1,1 (= 7 à 8 ans) est celui de l'âge statural.

3° Retard intellectuel.

4° Du point de vue endocrinien, un corps thyroïde augmenté de volume sans nodule ; un état génital juste pré-pubertaire.

5° Malformations vasculaires au fond d'œil de caractère familial.

*Bilan* : petite anémie, cholestérol 1 g 05. F. S. H. inférieur à 5 unités souris. E. E. G. normal. Radio-iode : fixation élevée : 91 % à la 24<sup>e</sup> heure, élimination urinaire faible, avec important facteur de conver-

sion, mais P. B. I. bas = 5 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum, sont en faveur d'un trouble de la transformation des iodo-thyrosines en thyronines.

*Traitement et évolution* : L'enfant est mis à 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> le 7 novembre 1958. Un mois après, l'enfant va bien (plus vif, plus bavard, selles normales, bon appétit). Pas de changement du corps thyroïde. On ne peut augmenter la dose, car tolérance limite (nervosité). Cependant, 5 mois après, on passe à 50 microgrammes. Ce n'est qu'à ce moment-là que l'on constate une diminution du corps thyroïde, une amélioration du langage. Mais tolérance à la limite du surdosage (nervosité, sueurs, pas de diarrhée, pouls à 69). Après 1 an 1/2 de traitement, à la même dose, l'enfant a pris 5 cm. Il a fait de très gros progrès en français (venu en France peu avant le début du traitement). Le corps thyroïde est normal. Les dystrophies persistent. Début de puberté. Pas de signe d'hypothyroïdie. Mais le retard psychique est important. L'enfant est envoyé dans un centre d'apprentissage où pour une raison x, le traitement n'est pas continué. Malgré ce, l'enfant revu en mars 1962, a pris 11 cm en 2 ans. Le reste du tableau est identique.

*Donc*, myxœdème par erreur d'hormonogénèse chez un enfant qui présente par ailleurs de nombreuses dystrophies familiales. Le diagnostic et le traitement ont été hélas, tardifs (12 ans 1/2). Le traitement par D.L.-T<sub>3</sub> a eu le mérite d'améliorer la scène fonctionnelle et de faire rétrocéder le goitre. Cependant, il faut avouer le demi échec tant sur le plan physique (1 m 40, soit 11 ans au lieu de 16 ans) que sur le plan intellectuel. A noter la tolérance relative aux doses efficaces.

#### OBSERVATION 7 (C. M. I. F 3699)

CHA... Danielle, née le 21 mars 1949.

*Antécédents héréditaires* : Deux tantes maternelles porteuses de goitre. Une cousine germaine de la mère, sans doute myxœdémateuse. Pas d'autres antécédents dans la famille. Pas de consanguinité. Originaire de Saint-Vallier. Un frère cadet en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Pyélonéphrite au 6<sup>e</sup> mois de la grossesse. Née à terme. P. N. = 4 kg. Cris immédiats. Pas de cyanose. Petit ictère de 3 jours. Sein quelques jours seulement, l'enfant n'a pas la force de téter. Développement : s'assoit à 11 mois, marche à 2 ans. Retard de la parole, puis progrès rapide (normal à 2 ans ; commence à lire et à écrire à 4 ans. Ictère infectieux bénin à 5 ans.

*L'histoire actuelle* : le syndrome myxœdémateux serait apparu vers l'âge de 3 ans. Il s'est complétée progressivement. Depuis toujours cepen-

dant l'enfant est constipée, endormie, frileuse, enfantine. A l'âge de 8 ans le tableau est complet, l'enfant s'arrête de grandir. A l'âge de 9 ans, baisse sensible de la scolarité ; c'est à cette époque, que le diagnostic est fait d'hypothyroïdie, et le traitement institué (5 à 15 cg d'E. T.). Transformation radicale, prend 5 cm en 6 mois. Arrêt du traitement en mai 1958 et rechute.

*L'enfant rentre dans le service* le 25 mai 1959 à l'âge de 10 ans 10 mois. A l'examen : peau sèche, pâleur, mains carrées sans autres signes d'hypothyroïde. Age statural = 8 ans. Morphologie normale ( $S/I = 7 \text{ ans } 1/2$ ). Age osseux autour de 9 ans.

*Le bilan* : Radio-iode : fixation forte de 66 % à la 24<sup>e</sup> heure. P.B.I. élevé à 9,6 microgrammes. La glande thyroïdienne est en position normale. E. E. G. ralenti. Le reste du bilan est normal. Donc myxœdème par anomalie de l'hormonogénèse

*Traitement et évolution* : Dès la fin du bilan le 6 juin 1959, l'enfant est mise à 100 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> (déclenchement de la croissance). En 5 mois a pris 3 cm : plus de signes d'hypothyroïdie. Mais la mère note avec l'extrait thyroïdien : nervosité, sommeil agité. Avec D.L.-T<sub>3</sub> l'enfant est plus calme mais plus constipée. Dans les 2 cas, bon travail scolaire. On associe donc ces 2 médicaments. En septembre 1960, la puberté en cours fait monter les doses à 60 cg d'E. T. + 100 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>, puis après 6 mois, un tiers de ces doses. En juin 1961, D.L.-T<sub>3</sub> est arrêtée (la voix serait enrouée). Après 2 ans d'une association parfaitement supportée, l'enfant garde un retard de taille, de 1 an environ, âge osseux parallèle. Bonne scolarité, plus aucun signe d'hypothyroïdie, corps thyroïde non perçu.

Par la suite, l'E. T. est continué seul (50 cg). L'enfant prendra encore 6 cm. Revue à 12 ans 9 mois : taille normale, puberté stationnaire.

*Donc* : myxœdème par erreur d'hormonogénèse d'apparition relativement tardive et très progressive. Le premier traitement a corrigé la plupart des signes. L'enfant présentait surtout un retard pondéro-statural. Le traitement par D.L.-T<sub>3</sub> puis D.L.-T<sub>3</sub> + E. T. nous a donné un excellent résultat car à l'âge de 12 ans et demi, l'enfant est considérée comme normale.

#### OBSERVATION 8 (C. M. I. F. 4837)

CHA... Christiane, née le 13 août 1954. Originnaire d'Usson-en-Forez

*Antécédents familiaux* : 1 frère et 1 sœur en bonne santé, rien à signaler par ailleurs.

*Antécédents personnels* : grossesse et accouchements normaux. P. N. 3 kg 700. Cris immédiats. Début apparent : dès la naissance,

apathie, constipation. Le premier développement est un peu retardé. Les parents commencent à s'inquiéter : à 1 an, n'a pas de dents, mange mal, constipation. L'enfant est traité pour rachitisme, par R. X. et vitamines D sans succès. Macroglossie nette. Première dent à 18 mois. Le myxœdème est diagnostiqué à 22 mois par le D<sup>r</sup> Annino et le traitement à l'E. T. est entrepris. 2 mois après on passe aux protéines iodées. Puis T<sub>4</sub> lui est substitué à l'âge de 4 ans et demi. Enfin E. T. à 6 ans. On obtient ainsi le développement suivant : marche à 30 mois, commence à parler à 3 ans ; gros retard mental premier (à 4 ans n'atteint pas le niveau de 18 mois), mais après T<sub>4</sub>, et surtout E. T., progression nette, garde cependant un retard de langage (Q. I. = 95).

*L'enfant est adressée dans le service* en juin 1961 pour un bilan Elle a 6 ans 10 mois. A l'examen : présente tous les signes d'hypothyroïdie, pas de malformations. Le corps thyroïde est formellement perçu sans nodule. Important retard statural (T. = 109,5 cm au lieu de 117,5 cm), pas de retard pondéral, et même aspect d'obésité. L'âge osseux n'atteint que 4 ans. Le développement intellectuel est excellent, la scolarité normale, cependant l'enfant est lente et maladroite.

*Bilan* : Cholestérol = 2,70 gr. Le radio-iode met en évidence une fixation de 8 % à la 24<sup>e</sup> heure dans la région linguale et de 0,2 % dans la région cervicale, l'indice hormonal = 0,29, la présence de composés insolubles dans le butanol, du sérum. Après T. S. H. : pas d'effet appréciable sur la fixation linguale. Par contre augmentation nette de l'indice hormonal (0,63), et diminution de la fraction insoluble dans le butanol. La cartographie a mis en évidence une thyroïde ectopique linguale. Donc myxœdème par erreur d'hormogénèse avec ectopie thyroïdienne.

*Traitement et évolution* : Nous avons vu que malgré une thérapeutique variée, irrégulière, souvent insuffisante, l'enfant a eu un bon développement intellectuel. Mais persistance d'un myxœdème fruste et d'un retard de taille. Avant même le radio-iode, il a semblé normal de mettre l'enfant à 50 microgrammes de D. L.-T<sub>3</sub>, que l'enfant a reçu de juin 1960 à juin 1961. Tout d'abord, amélioration semble-t-il, mais en fait, on doit conclure à un échec ; devant la persistance de plusieurs des symptômes d'hypothyroïdie, on arrête le traitement. Le bilan ci-dessus alors pratiqué, confirme bien le diagnostic.

Par la suite, reprise du traitement à l'E. T. (5 à 7 cg). Celui-ci ne corrige pas non plus totalement les signes d'hypothyroïdie. Revue en avril 1962, l'enfant a pris cependant 9 cm en 10 mois, gardant un retard statural de 1 an environ ; le développement intellectuel se poursuit normalement.

*En conclusion*, myxœdème par erreur d'hormogénèse avec thyroïde ectopique permettant d'expliquer *a posteriori* la lenteur de constitution du syndrome et l'absence de tout retard intellectuel. Le traitement par D.L.-T<sub>3</sub> a été un échec. L'E. T. a donné un assez bon résultat.

OBSERVATION 9 (C. M. I. G. 852)

LAU... René, né le 7 avril 1949

*Antécédents familiaux* : Rien à signaler dans la famille maternelle, originaire de la Loire. Une tante paternelle présente un Basedow. Rien d'autre dans la famille paternelle, originaire des Hautes-Alpes. 9<sup>e</sup> d'une fratrie de 13 dont 4 décédés d'affections aiguës. Rien du point de vue thyroïdien.

*Antécédents personnels* : Importantes hémorragies au 7<sup>e</sup> mois de la grossesse. Accouchement 15 jours après terme. P. N. = 900 g. Il est né très cyanosé ; réanimation de plus d'une heure. Couveuse 10 jours. On aurait noté un goitre au moment de l'accouchement, disparu depuis.

*Le début de la maladie* semble assez précoce : bien que l'enfant n'ait été rendu à sa mère qu'à l'âge de 2 ans 1/2. A ce moment, le tableau est déjà complet : il se tient assis, ne marche pas, spasmus nutans, anorexie obligeant le gavage, macroglossie, apathie absolue, constipation extrême, voix rauque, pâleur. Il a marché à 3 ans, ne grandit pas.

*Hospitalisation dans le service* en 1953 pour la première fois. Il a 4 ans 5 mois, il a un retard de taille net, mais harmonieux (T. = 97,5 cm). Hypothyroïdie discrète. Gros goitre. Age osseux autour de 3 ans. Age mental de 2 ans 1/2.

*Bilan* : Cholestérol = 1,25 g. E. E. G. normal. Le radio-iode montre un corps thyroïde hyperactif : fixation de 86 % de la dose à la 24<sup>e</sup> heure, 98 % de la fraction protéique radio-active à la 24<sup>e</sup> heure (0,13 d'indice hormonal).

En mars 1954, le même examen donne des résultats identiques (à la 24<sup>e</sup> heure, fixation de 73 %, fraction protéique de 90 %).

En avril 1955, I. 131 de même type que précédemment. P. B. I. = 11,7 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum, traduisant la stimulation hypophysaire intense contre l'insuffisance périphérique d'une hormone anormale.

*Traitement et évolution* : Il a débuté en septembre 1953 par l'extrait poursuivi seul jusqu'en mars 1959. Il est à peu près donné régulièrement (5 à 15 cg). Dès le début transformation de l'enfant qui se réveille. Rechute lors des interruptions pour les examens. En mars 1959, il a 9 ans 11 mois : il a pris 29 cm, mais garde encore 18 mois de retard statural. L'âge osseux atteint à peine 9 ans. Le corps thyroïde est encore perçu. Tandis que le développement intellectuel est très médiocre (âge mental 4 à 5 ans, Q. I. inférieur à 50). C'est pourquoi on décide d'ajouter D. L.-T<sub>3</sub> en mai 1959. La mère spontanément abandonne l'extrait et donne 75 microgrammes de D. L.-T<sub>3</sub>, car dès les premiers jours l'enfant

a changé d'aspect, l'œil est vif. Le corps thyroïde a diminué de volume. Ce traitement sera poursuivi (75 à 50 microgrammes). On revoit l'enfant après 2 ans de traitement : il a 12 ans 7 mois, a pris 12 cm 1/2 (retard idem), début de puberté, le corps thyroïde est à peine perçu. Donc le physique va bien. Du point de vue intellectuel, a fait des progrès (niveau de 5 à 6 ans, Q. I. = 50).

De plus il faut souligner également la bien meilleure tolérance à D.L.-T<sub>3</sub> (n'est plus énérvé, dort bien, gros appétit, selles régulières).

*En conclusion* : myxoédème par erreur d'hormonogénèse. Le traitement par l'E.T. tardif a permis une croissance un peu en deçà de la normale. Mauvais résultats sur le plan intellectuel.

On regrette que D.L.-T<sub>3</sub> n'ait été entrepris que bien plus tard, car il s'est montré bien supérieur (sur l'hypothyroïdie, le goitre).

Sa tolérance a été nettement meilleure. Enfin il a permis une petite reprise du développement intellectuel stationnaire.

#### OBSERVATION 10 (C. M. I. C 10.333)

SYL.. Patrice, née le 28 septembre 1960

*Antécédents familiaux* : parents cousins au 3<sup>e</sup> degré. Un frère, une sœur en bonne santé. Originaire de la Côte-d'Aime (Savoie).

*Antécédents personnels* : grossesse et accouchement normaux. P. N. 3 kg. Cris immédiats. Pas d'ictère. Le développement : s'assoit seul à 6 mois, se tient debout à 8 mois. Le début apparent semble remonter à 6 mois. La mère note pâleur, perte de l'appétit, arrêt de la croissance, enfant plus calme. Ce n'est qu'à 11 mois que le médecin voit l'enfant, lors d'une hospitalisation pour tumeur cervicale en août 1961.

*A l'examen*, il s'agit en effet d'un goitre vasculaire apparu depuis le 15 juillet 1961. Pas de souffle, pas de nodule. Quelques signes de compression : léger stridor, cris étouffés. Signes discrets d'hypothyroïdie. Par contre, le développement, tant psycho-moteur que staturo-pondéral est satisfaisant.

L'âge osseux est en avance (18 mois à 2 ans).

*Bilan* : Cholestérol 1,31 g. E. E. G. normal. Radio-iode. Fixation de 52 % à la 2<sup>e</sup> heure, 81 % à la 6<sup>e</sup> heure, 76 % à la 24<sup>e</sup> heure. Indice hormonal = 4,66. Hyperactivité thyroïdienne très marquée contrastant avec P. B. I. bas à 3,0 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Chute de la fixation de 76 % à 61 % en 1 heure, sous l'effet de thiocyanate. Pas de fraction insoluble dans le butanol. La cartographie montre un

goitre diffus en position normale. Donc anomalie de l'hormonogénèse portant sur l'oxydation des iodures.

*Traitement et évolution* : Le traitement est entrepris le 29 septembre 1961 avec D.L.-T<sub>3</sub> (12,5 puis 25 microgrammes) après 6 jours de traitement, le corps thyroïde a déjà régressé. Mais l'enfant supporte mal le médicament (diarrhée légère, pouls rapide). On doit revenir à 12,5 microgrammes. Cette dose est moins efficace. Au bout d'un mois, on lui substitue T<sub>4</sub> (11 gouttes). On voit alors disparaître les signes fonctionnels. Mais le goitre a peu diminué de volume. Il a marché seul à 14 mois. Là encore, on se heurte à une intolérance relative à la dose efficace (diarrhée, sueurs). En mai 1962, le corps thyroïde est normal.

*En conclusion* : myxœdème par anomalie de l'hormonogénèse. Le diagnostic a été fait précocement à 11 mois, peu après le début, devant un gros goitre qui constituait le principal élément du tableau. La D.L.-T<sub>3</sub> a bien agi sur le goitre mais n'a pas été tolérée longtemps. Excellent pronostic général.

#### OBSERVATION 11 (C. M. I. F. 3880)

CHA... Martine, née le 15 juillet 1951.

*Antécédents familiaux* : Originaire du Jura. La mère et une de ses sœurs sont porteuses d'un goitre. Pas de consanguinité.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale, née à terme, cris immédiats. P. N. 4 kg. Pas d'ictère. Nourrie au sein 9 mois.

Développement : s'assoit à 7 mois, marche seule à 18 mois, 3 dents à 15 mois. Demi-surdité reconnue à 12 mois.

A 9 mois, coqueluche : on note à ce moment, enfant trop calme, anorexie, pâleur, retard dentaire et de taille. Double paracentèse à 2 ans. A 3 ans, le goitre est noté. Le myxœdème est diagnostiqué à 14 mois, et traité dès lors par E. T. et protéines iodées. Amélioration mais intolérance à ce produit.

*L'enfant entre dans le service* le 16 septembre 1959, pour 1 bilan. Celui-ci montre qu'à l'âge de 8 ans 2 mois elle mesure 119,5 cm (7 ans 2 mois). Tous les signes d'hypothyroïdie sont évidents, d'intensité moyenne, la morphologie caractéristique. 5 dents définitives, petites malformations du lobule de l'oreille, palais ogival, pieds plats. Hypertrophie homogène du corps thyroïde sans nodule. L'âge osseux est de 7 ans.

*Bilan* : Cholestérol 1 g 95. Le radio-iode simple : fixation de 12 % à la 24<sup>e</sup> heure, 14 % d'iode protéique est extractible par le butanol. P. B. I. = 5 microgrammes. Après T.S.H. (et 2 semaines de traitement

par D.L.-T<sub>3</sub>) la fixation passe à 37 % à la 24<sup>e</sup> heure, 90 % de l'iode protéique est extractible par le butanol. P. B. I. = 9 microgrammes. Donc, la fixation normale, plus faible B.E.I., plus goitre conduisent au diagnostic d'erreur d'hormogénèse.

*Traitement et évolution* : pratiquement le traitement est inexistant (en raison d'une intolérance absolue de l'enfant aux protéines iodées), jusqu'en 1959. Dans le service, on met l'enfant le 1<sup>er</sup> octobre 1959, à 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. Dès le 5<sup>e</sup> jour, diminution très nette du goitre, désinfiltration de la peau, réchauffement des extrémités, l'enfant est calme. La tolérance est excellente. La dose sera augmentée progressivement jusqu'à 75 ou 100 microgrammes. En 1 mois disparition des signes d'hypothyroïdie, grosse amélioration morphologique, le corps thyroïde est à peine perçu. Elle a pris 2 cm et perdu 2 kg. Par la suite le bon effet de ce traitement se maintiendra. Elle est calme, travaille bien en classe, la voix est plus claire. Aucun progrès de l'entendement. Interruption thérapeutique de juillet à septembre 1960 provoque une rechute immédiate, une augmentation du goitre, un arrêt de la croissance. Un essai d'adjonction de T<sub>4</sub> devant la persistance du goitre a provoqué une intolérance nette. Le traitement est donc continué par D.L.-T<sub>3</sub> seule à la dose optima de 75 à 100 microgrammes. En février 1962, l'enfant va bien, la taille est à peine inférieure à la normale (moins de 16 mois de retard). Aucun signe d'hypothyroïdie. Bon niveau scolaire bien qu'un peu lente, elle est calme et sociable. On note cependant, au niveau du corps thyroïde, qui dans son ensemble n'est pas perçu, la persistance d'un nodule de 3 × 3 cm environ, constaté pour la première fois en novembre 1961. L'audition est inchangée.

*En conclusion* : myxedème par erreur d'hormogénèse, comportant la particularité d'être associé à une surdité de type centrale : syndrome de Pendred. Le traitement à D.L.-T<sub>3</sub> de tolérance parfaite a été un succès tant sur le plan morphologique, staturo-pondéral qu'intellectuel.

#### OBSERVATION 12 (C. M. I. F. 4740)

SIA..., Dina, née le 2 juin 1955, à Lyon, de parents algériens.

*Antécédents familiaux* : Pas d'antécédent thyroïdien connu dans la famille. Parents en bonne santé, de taille normale, un frère cadet et une sœur en bonne santé.

*Antécédents personnels* : hémorragie au 6<sup>e</sup> mois de la grossesse. Accouchement normal avant terme, cris immédiats. P. N. 2 kg 800. Pas d'ictère, allaitement maternel 4 mois.

Le début apparent : précoce car l'enfant bougeait peu *in utero*. Dès la naissance, enfant apathique, trop sage, mangeant mal. Accentuation du tableau au 3<sup>e</sup> mois.

L'enfant rentre dans le service le 2 janvier 1956 à l'âge de 7 mois, adressée pour hypothyroïdisme. A l'examen, le myxœdème est typique (aspect des téguments, constipation, voix rauque, hypothermie à 35 degrés, torpeur). Le retard est important, âge statural de 1 mois (P. = 4 kg 700, T. = 55 cm).

*Bilan* : âge osseux : la naissance, pas de dysgénésie, anémie moyenne, l'E. E. G. est ralenti. Le radio-iode avant tout traitement, fixation de 4 % à la 24<sup>e</sup> heure. P. B. I. : 2 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. A l'E. C. G., aplatissement des ondes T.

Tout d'abord on porte le diagnostic de myxœdème congénital. Par la suite, à l'âge de 6 ans l'apparition d'un *corps thyroïde* nettement perçu fait réviser le diagnostic. En mai 1961, nouveau radio-iode : fixation de 13 % à la 2<sup>e</sup> heure et 1,5 % à la 24<sup>e</sup> heure dans la région cervicale et de 2 % à la 2<sup>e</sup> heure dans la région sous-linguale, l'indice hormonal à 0,08 et P. B. I. = 1,9 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum sont toujours en faveur d'une athyréose. Cependant la cartographie montre une fixation cervicale.

*Traitement et évolution* : Commencé à 7 mois, le traitement par les extraits thyroïdiens a été poursuivi correctement. Tout d'abord, réponse satisfaisante jusqu'en 1959. En effet à l'âge de 3 ans l'enfant peut être considérée comme normale (léger retard de taille de 6 mois, maturation osseuse plutôt en avance, comportement normal. Q. I. = 80. Elle a marché à 2 ans (cf. thèse de Frédérick).

Depuis 1959, la croissance est moins bonne, le développement intellectuel se ralentit nettement et surtout, on reste certain que le corps thyroïde est perçu, et l'on est choqué par la dernière cartographie. En octobre 1961, changement de thérapeutique, D.L.-T<sub>3</sub> (50 microgrammes) est associée aux extraits thyroïdiens (20 cg) : diminution du corps thyroïde, amaigrissement de 1 kg, prise de 1 cm seulement en trois mois. Mais surtout régression psychique évidente : âge mental inférieur à 4 ans, Q. I. = 60.

En avril 1962, devant ces constatations, afin de prouver que ce myxœdème est en fait dû à une erreur d'hormonogénèse, on refait radio-iode après T. S. H. (arrêt du traitement) : peu de modification, la fixation maxima passe de 13 à 18 % à la 2<sup>e</sup> heure, l'indice hormonal de 0,08 à 0,24, P. B. I. de 1,9 à 2,4 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Enfin la cartographie à la 2<sup>e</sup> heure montre un corps thyroïde hypertrophié en position normale.

Le diagnostic est donc *d'erreur d'hormonogénèse* (angle de fuite important). La fraction protéique est à 34 %, ce qui permet d'éliminer un trouble de l'oxydation. Donc vraisemblablement défaut de désioduration.

Troisième essai thérapeutique par T<sub>4</sub> (VII gouttes), car l'enfant n'a

jamais été aussi hypothyroïdienne ; âge mental dans la zone de la débilité légère (D<sup>r</sup> Beaupère).

*En conclusion*, l'histoire n'est pas simple, car ce myxœdème considéré d'abord comme congénital a très bien réagi au traitement les 3 premières années de la vie. Echec secondaire de E. T. Bien que l'indication de D.L.-T<sub>3</sub> ait été judicieuse (et le diagnostic révisé), on doit conclure à un échec total de D.L.-T<sub>3</sub>. Pour T<sub>4</sub>, il est trop tôt pour se faire une idée.

### OBSERVATION 13 (C. M. I. F 4795)

G.A.S., Renée, née le 12 septembre 1946. Originaire du Cantal (Mauriac).

*Antécédents familiaux* : Famille de tuberculeux, 2 enfants morts de méningite tuberculeuse, 3 enfants normaux. Mère et grand-mère maternelle petites, autour de 1,45 m. Pas de consanguinité. Elle est née dans le Cantal (fréquence de goîtres).

*Antécédents personnels* : grossesse normale. P. N. = 3 kg 700. Le développement semble normal jusqu'à 9 mois. Première dent à 13 mois. Marche à 4 ans. Retard de taille net dès l'âge de 2 ans. À 5 ans et demi est plus petite que sa sœur âgée de 2 ans 1/2.

Primo-infection en 1959. L'enfant est soignée à Mende, dans un préventorium qui l'adresse alors dans le service.

*À l'entrée en mars 1961*, l'enfant a 14 ans 6 mois. On est en présence d'un myxœdème typique où tous les signes d'hypothyroïdie sont présents. Le corps thyroïde n'est pas perçu. Le retard staturo-pondéral est majeur, la taille n'atteignant pas 4 ans 1/2. L'âge osseux est très étale, entre 2 et 6 ans. Dysgénésie évidente de la tête fémorale, du trochin, trochiter, et troclée, hyperdensification des os de la base du crâne. De plus scoliose et ostéochondrite bilatérale des hanches. Aucun signe de pré-purberté. Retard mental net, semble comprendre mais ne parle pas.

*Bilan* : Cholestérol : 3 g 50. Anomalie habituelle à l'E. C. G. et l'E. E. G. Le radio-iode : fixation de 2 % à la 6<sup>e</sup> heure et de 1 % à la 24<sup>e</sup> heure dans la région cervicale et de 2 % à la 6<sup>e</sup> heure, et de 7 % à la 24<sup>e</sup> heure dans la région sous-linguale. Indice hormonal = 0,37. Donc : thyroïde linguale, capable encore de fixer de petites quantités d'iode et de l'organifier. P. B. I. = 2,8 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. La cartographie confirme l'ectopie linguale. Corticoïdes normaux. F.S.H. inférieur à 5 U.-souris.

*Traitement et évolution* : En mai 1961, début par 3 cg et progressivement 10 cg d'E. T. Après 3 mois a pris 7 cm. Éveil psychique, diminution des signes d'hypothyroïdie, maturation osseuse nette ; mais dysgénésie

de la rotule. A ce moment on est obligé de diminuer la dose à 7,5 cg car l'enfant présente des signes d'intolérance. Réapparition des signes d'hypothyroïdie. C'est alors que l'on adjoint 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. L'amélioration est encore plus nette qu'avec E.T. seul, que l'on peut juger surtout sur le plan fonctionnel.

*En conclusion* : myxœdème congénital avec ectopie linguale. Le retard apporté au diagnostic et par voie de conséquence au traitement, est responsable d'un résultat médiocre. La D.L.-T<sub>3</sub> s'est cependant révélée plus efficace que l'E.T. Le pronostic est assez réservé.

#### OBSERVATION 14 (C. M. I. C 9576)

CHI... Maria-Angela, née le 19 novembre 1960.

*Antécédents familiaux* : premier enfant de parents siciliens non consanguins.

*Antécédents personnels* : grossesse et accouchement normaux. Née à terme. P. N. 3 kg 360. Allaitement mixte 3 mois. Début : dès la naissance, apathie, faciès bouffi, constipation.

*L'enfant entre dans le service* à 3 mois en février 1961. A l'examen : syndrome hypothyroïdien net mais non intense : faciès typique, macroglossie, voix grave, collapsus vasculaire périphérique net. Le corps thyroïde n'est pas perçu, mais pas de trou sous-hyoïdien. Retard de taille (52 cm = 15 jours), poids de 1 mois.

*Bilan* : E. E. G. normal. Le radio-iode montre une fixation très faible dont on n'a pas pu préciser si elle était thyroïdienne ou linguale. P. B. I. = 0,7 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Indice hormonal = 1,59. Donc insuffisance thyroïdienne sévère par athyréose.

*Traitement et évolution* : Les résultats biologiques ont dicté la conduite du traitement d'emblée mixte : E.T. (1 puis 2, puis 3 cg) + D.L.-T<sub>3</sub> (25 puis 37,5 microgrammes). Traitement bien toléré, à ces doses déjà fortes. Après un mois de ce traitement, les signes d'hypothyroïdie ont régressé, l'enfant est rendue à sa mère avec 3 cg d'extrait. Trois mois après le début du traitement l'enfant a pris 6 cm et 1 kg 600. Mais insuffisance de traitement. La dose d'extrait sera augmentée progressivement jusqu'à 10 cg. La croissance se fait à peine en deçà de la normale. L'âge osseux est un peu en avance. A 14 mois ébauche les premiers pas, ne parle pas. L'hypothyroïdie n'est pas parfaitement corrigée. Macroglossie, faciès, hypothermie à 36°, calme, petite constipation. C'est pourquoi D.L.-T<sub>3</sub> est associée à nouveau. Revue en mai 1962, elle a 18 mois. Marche seule, est transformée, ne garde qu'un léger hypertélorisme, dit

quelques mots, 6 dents, a pris 4,5 cm en 4 mois. On continue 37,5 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> + 7,5 cg d'E. T.

*En conclusion* : myxoédème important par athyréose. Diagnostic et traitement précoces. La D.L.-T<sub>3</sub> a permis un traitement d'attaque plus intense, plus rapide, plus efficace. L'essai de poursuite par E. T. seul n'a pas donné le résultat attendu, reprise de l'association qui donne un résultat nettement supérieur à dose égale.

#### OBSERVATION 15 (C. M. I. C 10.402)

COS... Christine, née le 11 juillet 1961.

*Antécédents familiaux* : Rien de spécial.

*Antécédents personnels* : La mère a eu un traitement par progestérone les deux premiers mois de la grossesse. Pas de menace mais une fausse-couche antérieure. Née 20 jours avant le terme, sommet, cris immédiats. P. N. = 2 kg 800. Ictère physiologique assez intense. *Le début* : l'enfant a peu bougé *in utero*. Dès la naissance inappétence, dort toute la journée, ne s'intéresse à rien. Hypothermie. Malgré tout, courbe de poids assez bonne.

*L'enfant entre dans le service* le 23 octobre 1961. Elle a 4 mois. A l'examen, aspect très évocateur de myxoédème (faciès, macroglossie...), gros retard statural (47 cm 1/2 = naissance), contrastant avec un poids normal pour 4 mois. L'enfant tient sa tête. Le corps thyroïde n'est pas perçu.

*Le bilan* : Le radio-iode : fixation de 2,7 % à la 4<sup>e</sup> heure, 5 % à la 8<sup>e</sup> et à la 24<sup>e</sup> heure dans la région cervicale. Fixation de 2 % à la 8<sup>e</sup> heure et 0,6 % à la 24<sup>e</sup> heure dans la région linguale. Indice hormonal = 2,28. Donc résultat caractéristique du myxoédème sévère. Les vestiges thyroïdiens sont probablement en position cervicale, mais la cartographie ne montre pas de zone de fixation visible. P. B. I. = 0,2.

*Evolution* : se fait très rapidement en 8 jours vers un tableau de coma myxoédémateux, sans cause de déclenchement apparente. En fait, il s'associe une insuffisance surrénale clinique aggravée par une gastro-entérite à coli. III B<sub>4</sub>.

*Traitement* : Il a été très difficile car, quand l'une des deux insuffisances était corrigée, aggravation de l'autre.

Le traitement thyroïdien est mis en route le 28 octobre sous forme d'E. T. associé à Cortisone et Coramine. Amélioration des signes de collapsus et de l'aspect. Le 30 octobre, nouveau collapsus : D.L.-T<sub>3</sub> (50 microgrammes) est ajouté *per os* d'abord, puis en perfusion. En même temps

les doses de Cortisone sont augmentées. Amélioration très rapide : nous assistons ensuite à cette alternative : le 7 novembre, tableau d'insuffisance surrénale résolutif en 2 jours, mais alors poussée de myxœdème aiguë. La perfusion de 50 microgramme de D.L.-T<sub>3</sub> corrige l'hypothyroïdie en 24 heures. Finalement décès dans un tableau d'insuffisance surrénale aiguë incoercible. La vérification confirme l'athyréose.

*En conclusion* : myxœdème athyréotique sévère d'évolution aiguë. La D.L.-T<sub>3</sub> a été beaucoup plus efficace que l'E.T. (rapidité d'action, efficacité, voie intra-veineuse). Le décès semble devoir être rattaché plus à l'insuffisance surrénale associée qu'à l'hypothyroïdie.

#### OBSERVATION 16 (C. M. I. C. 10.464)

DUL... Evelynne, née le 27 septembre 1960 à Cours.

*Antécédents familiaux* : Rien du point de vue thyroïdien. 5 frères et sœurs plus jeunes en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse et accouchement normaux, cris immédiats. P. N. 4 kg. Nourrie au sein jusqu'à 3 mois.

*Histoire de la maladie* : Ictère prolongé de 10 jours. Dès la naissance, voix rauque, hypothermie, dort tout le temps, constipation. A 3 mois, la macroglossie est évidente, le retard se manifeste sur la taille et le développement. Mais ce n'est qu'à l'âge de 13 mois que l'enfant est hospitalisée à Roanne pour un troisième accident de la déglutition (chock, pâleur mortelle, température à 35°).

C'est dans cet état grave que l'enfant est adressée d'urgence à la C. M. I. le 31 octobre 1961. *A l'examen*, l'enfant est choquée. Le tableau de myxœdème est typique, intense. La langue est volumineuse. Le cœur est un peu gros. L'E. E. G. subnormal, l'âge osseux est inférieur à la naissance. Seul le point cuboïdien est net. Développement très en retard, sourit et reconnaît. La taille est de 7 mois.

*Le bilan* : N'a pas été poussé vu l'état de l'enfant. Cholestérol à 3,05 g. L'E. E. G. est normal.

Le diagnostic de myxœdème congénital ne semble pas faire de doute.

*Le traitement* est urgent, c'est pourquoi il débute par voie intraveineuse : D.L.-T<sub>3</sub> (12,5 microgrammes, 25, puis 50) + Hydrocortisone (50 milli-grammes). En même temps E. T. *per os* (progressif de 0,5 à 3, puis 6 cg). Le 4<sup>e</sup> jour, l'enfant va beaucoup mieux, s'intéresse à l'entourage. La D.L.-T<sub>3</sub> est arrêtée. Ce n'est qu'à la dose de 6cg atteinte en un mois, que l'hypothyroïdie se corrige. Après 2 mois de traitement, les signes de

myxœdème ont disparu, elle a pris 4 cm (le retard n'est plus que de 6 mois).

*En conclusion* : myxœdème congénital important, précoce ; arrivée dans un état grave à 13 mois seulement, il nous semble indiscutable de retenir la part importante de D.L.-T<sub>3</sub> dans le traitement d'attaque. L'amélioration ayant été rapide, l'E.T. continué seul. Le résultat obtenu est particulièrement bon étant donné la scène de départ, mais l'enfant n'a encore que 18 mois.

### OBSERVATION 17 (C. M. I. F. 1653)

EY... Arlette, née le 6 mars 1949, à Viriville (Isère).

*Antécédents familiaux* : Rien d'autre qu'un goître pubertaire chez une tante maternelle. 4 frères et sœurs plus âgés en bonne santé.

*Antécédents personnels* : grossesse et accouchement normaux. Née à terme, cris immédiats, pas d'ictère, allaitement maternel 6 mois. Le développement a été normal la première année. S'est assise à 6 mois.

*Le début* apparent : vers 20 mois, devient apathique, ne marche pas, le développement s'est ralenti : marche à 2 ans, premiers mots à 2 ans 1/2. A 3 ans, elle est nettement petite, elle est pâle et constipée.

*Hospitalisation* dans le service en octobre 1955. Elle a 6 ans 7 mois. Le myxœdème est net, mais modéré. Age statural de 3 ans 3 mois. Morphologie habituelle, avec membres courts. L'âge osseux est égale entre 1 et 3 ans. Le développement intellectuel satisfaisant (Q. I. = 68).

*Le bilan* : Cholestérol = 2 g 60. Radio-iode : fixation thyroïdienne de 2,8 % à la 6<sup>e</sup> heure et 3,9 % à la 24<sup>e</sup> heure. Radioactivité : 2,47 % par litre de sérum à la 24<sup>e</sup> heure, fraction protéique 71,7 %. P. B. I. = 5,2 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. E.E.G. : tracé lent et peu volté. Donc myxœdème congénital, mais il reste des fragments fonctionnels de la glande.

*Traitement et évolution* : L'enfant est mise en octobre 1955 à l'extrait thyroïdien. Pendant 3 ans la dose a été de 10 à 15 cg bien supportés. A 10 ans 2 mois : retard de taille de 18 mois, l'âge osseux est un peu plus en retard ; de même le niveau intellectuel. Mais il persiste une constipation, un petit appétit, une appréhension, un travail scolaire irrégulier. C'est pourquoi D.L.-T<sub>3</sub> est adjoint aux 20 cg d'E. T. (12,5, 25, puis 50 microgrammes). Cette association a révélé l'insuffisance relative du traitement antérieur. La tolérance est bonne. La morphologie s'est normalisée, plus d'hyper-télorisme, moins de constipation, excellent appétit, meilleur travail scolaire. Pré-puberté, gain de taille de 10 cm en 18 mois. Au total, l'asso-

ciation a donné une taille presque normale (retard de 1 an), mais le développement intellectuel est mauvais. Retard scolaire de 4 ans.

*En conclusion* : myxœdème ayant débuté à 20 mois, d'importance moyenne, mais traité tardivement. Résultat satisfaisant de l'extrait, résultat supérieur après adjonction de D.L.-T<sub>3</sub>, se manifestant sur la constipation, la morphologie, la croissance, le comportement.

#### OBSERVATION 18 (C. M. I. F 4427)

(Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> MONNET)

BER... Martine, née le 22 novembre 1954 à Mâcon.

*Antécédents familiaux* : Rien à signaler.

*Antécédents personnels* : pendant la grossesse, albuminurie simple. Née à terme. Poids de naissance : 2850 g. Cris immédiats. Ictère physiologique. Hypothermie nécessitant 4 jours de chambre chaude. Allaitement maternel 7 mois.

Développement : sourit à 1 mois, est très éveillée. A six mois s'amuse avec ses jouets.

*Le début des signes* remonte à 9 mois. L'enfant a la coqueluche. Un mois après les parents constatent constipation, apathie, anorexie, refroidissement des extrémités, un arrêt du développement : marche à 21 mois, ne parle pas, retard dentaire, un infléchissement de la courbe de taille. A 17 mois, l'enfant est mise à l'extrait thyroïdien. Mauvaise tolérance. Cependant petite amélioration. Ce traitement est arrêté en mai 1957 car l'enfant est hospitalisée chez le P<sup>r</sup> Monnet. *A l'examen* : les signes d'hypothyroïdie ont réapparu, constipation opiniâtre, progrès de la parole. Sans traitement, même tableau mais a pris 7 cm, en 7 mois. A l'âge de 3 ans 2 mois, retard de taille (= 23 mois), poids en rapport, âge mental inférieur à 2 ans 1/2. Age osseux en retard (2 points carpiens au lieu de 3).

*Bilan* : Cholestérol, 3 g et 2 g. Radio-iode simple : Fixation 10,9 % à la 6<sup>e</sup> heure, 12 % à la 24<sup>e</sup> heure, 16 % à la 48<sup>e</sup> heure, donc faible. P. B. I. = 3,7 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Indice hormonal = 3,01. Après T.S.H., peu de modification, sauf une nette augmentation de l'iode protéique marqué à la 24<sup>e</sup> heure. Donc myxœdème par hypothyroïdisme.

*Traitement et évolution* : Le traitement est repris en janvier 1958, avec thyroïde lyophilisée. Transformation rapide (dès le 3<sup>e</sup> jour). Pas de signe d'intolérance. Progression intellectuelle nette. Normalisation de la taille. A 4 ans 5 mois l'enfant a une taille de 4 ans, un âge mental de 3 ans 1/2. On revient à l'extrait thyroïdien, 10 cg, car l'enfant reste constipée. Cette

dose est bien supportée. A 4 ans 8 mois, la taille est normale, l'âge osseux de 4 ans. En juillet 1959, 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> sont ajoutés car on ne peut pas augmenter la dose d'extrait (mal toléré). Cette association va curieusement permettre la meilleure tolérance d'une dose supérieure d'E. T. (15 g). En mars 1962, l'enfant est revue. Elle va très bien, sa taille est presque grande pour l'âge (121,5 cm à 7 ans 4 mois). L'on remarque l'influence élective de D.L.-T<sub>3</sub> qui réveille l'enfant, la rend plus intelligente, facilite le travail scolaire, la mémoire et l'attention.

*En conclusion* : myxœdème congénital dont le début clinique remonte de façon précise à l'âge de 9 mois. Traitement précoce, mais qui s'est heurté à une intolérance relative à doses efficaces. On a varié la forme de l'opothérapie, ce qui a permis un développement intellectuel moyen, un développement physique parfait. L'adjonction de D.L.-T<sub>3</sub> a permis d'augmenter les doses tolérées. Et surtout très bonne influence sur le développement psychique. Association fructueuse, bon résultat.

#### OBSERVATION 19 (C. M. I. F 1519)

GER... Annie, née le 19 mai 1949 à Moutiers (Savoie).

*Antécédents familiaux* : Pas d'antécédents thyroïdiens dans la famille. 4 frères et sœurs en bonne santé. Un frère plus jeune décédé de malformation cardiaque probable.

*Antécédents personnels* : La grossesse a duré 10 mois, sans incidents. P. N. = 4 kg. Double circulaire du cordon. Cyanose de quelques minutes. Réanimation nécessaire. Pas d'ictère. Nourrie un mois au sein. Le développement est retardé : marche à 2 ans 1/2, début de la parole vers 2-3 ans.

*Le début apparent* : dès la naissance, somnolence, mauvaise déglutition, ne sourit pas. Les photos à 15 mois montrent une macroglossie et des traits épais. Ce n'est que vers 4 ans que les parents s'inquiètent de ce tableau, avec en plus jambes arquées, fontanelle ouverte. Le traitement est commencé à 5 ans 1/2 (E. T.).

*Première hospitalisation dans le service* en mai 1955. A 6 ans, le myxœdème est net, modéré, l'âge statural est de 2 ans 9 mois. L'âge osseux est de 18 mois avec dysgénésie importante des noyaux de l'épaule, de la hanche, de la colonne ; coxa vara ; hyperdensification des os de la base du crâne. Par contre, âge mental de 4 ans.

*Bilan* : Cholestérol 3 g 30 ; M. B. = — 27 % ; radio-iode (après traitement interrompu depuis 6 mois). Fixation thyroïdienne de 2,2 % à la 24<sup>e</sup> heure, 2,4 % à la 48<sup>e</sup> heure. Radio-activité par litre de sérum : 2,95 %

de la dose, fraction protéique : 53 %. P. B. I. 3,30 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. E.E.G. ralenti. Donc résultats caractéristiques du myxœdème congénital.

*Traitement et évolution* : Depuis l'âge de 6 ans l'enfant reçoit régulièrement 15 cg d'E.T. bien toléré. Le retard de taille après 2 ans et demi de traitement se maintient autour de 1 an. L'âge osseux a été très rapidement influencé, pour finalement être un peu en avance à l'âge de 10 ans. L'âge mental : dès le 4<sup>e</sup> mois, l'enfant s'est transformée : intéressante progression première mais qui s'est ralentie vers 9 ans. C'est pourquoi en juin 1959, D.L.-T<sub>3</sub> est adjoint au traitement (25 microgrammes). A noter que l'enfant ne tolérât pas plus de 15 cg d'E. T. On observe une tolérance identique, mais la dose est supérieure. La croissance est repartie (prend 6 cm 1/2 en 9 mois), signes de pré-puberté. Faciès pratiquement normal.

Donc myxœdème congénital d'apparition précoce resté longtemps modéré. Un traitement tardif a été suivi correctement : extrait thyroïdien, puis association avec D.L.-T<sub>3</sub>. Celui-ci a donné un développement physique très satisfaisant, mais le retard intellectuel a été peu influencé, et l'enfant reste débile. D.-L.-T<sub>3</sub> a permis de compléter des doses d'extrait mal tolérées. Meilleur effet sur la morphologie. N'a rien donné sur le plan intellectuel (le Q. I. des parents est bas).

#### OBSERVATION 20 (C. M. I. G 5770)

GUE... Denis, né le 27 septembre 1959, à Roche-la-Molière.

*Antécédents familiaux* : mère originaire de Saint-Etienne, porteuse d'un goitre non traité. Père originaire de la Haute-Loire. Pas de consanguinité. 3 frères et sœurs en bonne santé, 2 autres ont un retard scolaire ; tous plus âgés.

*Antécédents personnels* : grossesse perturbée : albuminurie, l'enfant ne bouge pas. Né à terme à domicile. P. N. = 5 kg. Accouchement laborieux, réanimation pour cyanose.

Le début se fait dès la naissance. L'enfant est trop calme, constipé, pas d'ictère. Le diagnostic est porté à 1 mois et le traitement commencé (1 goutte de T<sub>4</sub>). Le développement : se tient assis à 1 an, premières dents à 14 mois. Depuis l'âge de 6 mois pas de progrès.

*L'enfant entre dans le service* le 2 décembre 1961 à l'âge de 26 mois. A l'examen, faciès d'hypothyroïdie majeure avec tous ses signes. Pas de corps thyroïde perçu. Rachitisme important. Age statural de 1 an, retard moteur net, ne marche pas, retard psychique certain. L'âge osseux est de 3 à 4 mois.

*Le bilan* : sera rapide car la thérapeutique immédiate s'impose ; Cholestérol = 3 g 20 et E.E.G. ralenti, le reste du bilan habituel pratiqué est normal. Le diagnostic de myxœdème congénital ne fait pas de doute.

*Traitement et évolution* : Devant la notion d'un collapsus récent, l'intensité de l'anémie et de la cyanose, l'on pratique un traitement d'attaque associant D.L.-T<sub>3</sub>, 50 gammas et E. T., 2 cg. Après 10 jours de ce traitement l'amélioration est considérable, l'hypothermie s'est corrigée, la macroglossie a diminué, l'alimentation est facile, plus de trouble de déglutition. L'E. T. est continué seul, à doses progressives. Après un mois la transformation est très marquée, l'enfant va très bien, on continue le traitement.

*En conclusion* : myxœdème congénital sévère, précoce, apparemment résistant à un traitement très précoce par T<sub>4</sub>, qui n'a pas empêché l'évolution de la maladie. A 26 mois, l'état est grave. Nous avons obtenu un résultat immédiat remarquable. Il ne fait pas de doute pour nous que cette amélioration rapide soit imputable à l'emploi de D.L.-T<sub>3</sub>. Par la suite le traitement a été classique. A noter la bonne tolérance de doses d'attaque relativement fortes.

#### (OBSERVATION 21 (C. M. I. C 6113)

MAG... Josiane, née le 30 mai 1956.

*Antécédents familiaux* : grand-tante maternelle goitreuse ; pas d'autre antécédent à retenir, fille unique.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale, née à terme. P. N. = 3 kg 200. Accouchement un peu long par le sommet, cris un peu retardés, ayant nécessité une réanimation. Pas d'ictère, allaitement maternel 4 mois. Développement normal (tient sa tête à 2 mois, s'assoit à 6 mois, marche à 14-15 mois, premières dents à 9 mois, premiers mots à 15 mois.

*L'histoire actuelle* : Débute vers 9 mois, par une constipation opiniâtre résistant aux traitements banaux. Vers 15 mois, la mère la trouve moins vive et apeurée, et note un arrêt de la croissance, un retard dentaire. Le traitement thyroïdien (thyroïdine) est commencé en mars 1958. L'enfant s'éveille un peu, aucun effet sur les autres troubles. L'enfant est hospitalisée en mai 1958 pour toutes ces raisons. A l'examen, pas de signes d'hypothyroïdie, le corps thyroïde n'est pas perçu, retard statural de 6 mois. Age osseux, autour de 2 ans, sans dysgénésies.

*Bilan* : Cholestérol : 1 g 70. Radio-iode simple : fixation de 6 % à la 24<sup>e</sup> heure, et 1,6 % à la 48<sup>e</sup> heure dans la région cervicale ; fixation res-

pective de 8 % et 9 % dans la région faciale. P. B. I. = 2,3 microgrammes. Excellent facteur de conversion éliminant le blocage de fixation par l'iode.

Après T.S.H. augmentation de la fixation : dans la région cervicale 5,3 % à la 24<sup>e</sup> heure et 4 % à la 72<sup>e</sup> heure ; dans la région linguale, 19,3 % à la 24<sup>e</sup> heure et 11,5 % à la 72<sup>e</sup> heure ; augmentation du taux de l'iode protéique radio-actif dans le sérum. P.B.I. inchangé (2,9). Donc thyroïde linguale à peu près suffisante jusqu'alors. Il est possible que le traitement l'ait mise en sommeil, expliquant l'effet de relance de la T.S.H.

*Traitement et évolution* : Tout d'abord pas de traitement : les signes d'hypothyroïdie apparaissent, croissance arrêtée. On commence alors le traitement (thyroïde lyophilisée, puis E. T.). L'effet immédiat est excellent. La croissance a repris, 7 cm en 8 mois, les progrès intellectuels sont normaux. Mais les signes d'hypothyroïdie mettent 6 mois à disparaître, l'âge osseux ne bouge pas, constipation et hypertélorisme persistent. En avril 1959, devant un tableau de signes fonctionnels de nervosité, on hésite à dire si l'enfant est hypo ou hypertraitée (10 cg d'E.T.). C'est pourquoi on introduit D.L.-T<sub>3</sub> (25 microgrammes). La réponse est rapide, en quelques jours on note une grosse amélioration, donc hypodosage antérieur. Cette association est poursuivie pendant 8 mois au terme desquels on a le résultat suivant : l'enfant est méconnaissable, va très bien. Elle a pris 7 cm, mais le retard de taille persiste, diminué. L'âge osseux s'est normalisé, le corps thyroïde n'est pas perçu, le développement intellectuel est pratiquement normal. Par la suite l'E. T. a été continué seul : à 4 ans 10 mois, l'âge statural est de 4 ans 6 mois, l'âge osseux est de 5 ans.

*En conclusion* : Myxœdème congénital par ectopie linguale dont le diagnostic a été précoce, avant même que l'hypothyroïdie se soit complètement installée. L'adjonction secondaire de D.L.-T<sub>3</sub> au traitement classique a eu un double avantage : 1° de révéler un hypotraitement ; 2° d'agir particulièrement sur certains des signes d'hypothyroïdie insuffisamment corrigés par l'E. T. (morphologie, maturation osseuse, comportement). Le résultat global peut être considéré comme excellent.

#### OBSERVATION 22 (C. M. I C 10.218)

MAR... Pascale, née le 3 avril 1961.

*Antécédents familiaux* : Rien à signaler.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Accouchement par le siège, provoqué car après le terme, cris immédiats. P. N. = 4 kg. Ictère

physiologique intense pendant 12 jours. Au 3<sup>e</sup> mois est encore légèrement ictérique. Nourrie au sein 2 mois.

*L'histoire de la maladie* : Dès l'âge de 6 semaines, on note : anorexie, constipation, hypothermie à 36°5, enfant amorphe, ne pleurant pas, ne souriant pas. A 4 mois, l'enfant est montré au D<sup>r</sup> Vialtel qui porte le diagnostic d'hypothyroïdie et met l'enfant à l'E. T. L'enfant est transformée, s'éveille, a bon appétit et des selles régulières, mais reste coléreuse.

*L'enfant est vue à la consultation* du service en septembre 1961. Elle a 5 mois. Age staturo-pondéral 4 mois. Aucun signe d'hypothyroïdie, le corps thyroïde n'est pas perçu. 2 dents en voie d'éruption. L'âge osseux est nettement en retard, dysgénésie des points du genou, double cerclage des os du tarse. L'E.E.G. sensiblement normal. Pas de retard psychique appréciable. On ne peut pratiquer de radio-iode car l'enfant est trop jeune pour qu'on puisse interrompre le traitement. Le diagnostic clinique de myxœdème congénital semble certain.

*Traitement et évolution* : Les mois suivants on a des difficultés dans le traitement car l'enfant ne tolère pas plus de 3 cg d'E. T. par jour. Cette dose est insuffisante et le développement s'en ressent. A 8 mois ne s'assoit pas, n'a pas de dents, a pris 1 kg en 1 mois et 3,5 cm en 3 mois. C'est pourquoi D.L.-T<sub>3</sub> est associée dans le traitement (12,5 microgrammes). Deux mois après, le résultat satisfaisant se traduit par : va très bien, s'assoit seule mais ne se tient pas encore debout, préhension normale, bon développement psychique, pas de signe d'hypothyroïdie. Elle a pris 5 cm. Ces constatations nous permettent de conclure qu'en février 1962 le traitement, bien supporté, est tout à fait satisfaisant (2 cg d'E. T. + 12,5 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>).

*En conclusion* : Myxœdème congénital sévère et précoce. Le diagnostic et le traitement ont été faits à 4 mois. L'association de D.L.-T<sub>3</sub>, tout en repoussant les limites de l'intolérance hormonale, a permis de donner un traitement suffisant et un meilleur résultat. L'enfant est encore trop jeune pour augurer de l'avenir, mais le pronostic est favorable.

#### OBSERVATION 23 (C. M. I. F 4743)

MAZ... Martine, née le 12 septembre 1956.

*Antécédents familiaux* : Rien à signaler chez les parents. 3 enfants morts à la naissance ou en bas âge, une fausse couche, 2 enfants présentent un retard mental, 4 enfants en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Traitement spécifique pendant la grossesse. Accouchement long à terme. P. N. = 3 kg 500, cris immédiats, ictère physiologique. Allaitement artificiel d'emblée.

*Le début de la maladie* est très précoce, dès le 8<sup>e</sup> jour anorexie, constipation, cyanose des extrémités, hypothermie, sont notés. L'enfant est hospitalisé en novembre 1956 : tableau très évocateur d'hypothyroïdie, goitre, cardiopathie congénitale probable, atelectasie pulmonaire. La gravité évidente de la maladie fait surseoir au bilan. L'enfant est mise à l'extrait thyroïdien : amélioration immédiate. 2<sup>e</sup> séjour en avril 1957 après 6 mois de traitement hormonal. L'examen montre : pas de signe d'hypothyroïdie, hypertrophie musculaire importante, corps thyroïde perçu augmenté de volume. L'enfant a 7 mois 1/2, elle a un âge statural de 6 mois, un âge moteur de 3-4 mois, un âge mental de 4 à 5 mois environ, un âge osseux de 18 mois. Du point de vue cardiaque, état inchangé. Le diagnostic sera difficile car tout plaide en faveur du myxœdème congénital bien que présence d'un goitre. Après arrêt du traitement en janvier 1958, la rechute est évidente.

*Le bilan* biologique sera refait plusieurs fois : le radio-iode en avril 1957 : absence complète de fixation. P. B. I. = 1,4 pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum.

En janvier 1958, au moment de la rechute, le Cholestérol est à 6 g. Le radio-iode montre une fixation toujours basse (13 % au bout de 6 heures et 5 % au bout de 24 heures. P. B. I. = 2,0 microgrammes). Le résultat est typique du myxœdème congénital, le goitre n'est pas explicable. La biopsie du corps thyroïde montre une hyperplasie cellulaire, pauvre en colloïde avec aspect d'atrophie dégénérative. En avril 1961, nouveau radio-iode : fixation de 14,5 % à la 6<sup>e</sup> heure, de 3,5 % à la 24<sup>e</sup> heure. Elimination de 20 % à la 6<sup>e</sup> heure et de 40 % à la 24<sup>e</sup> heure. Indice hormonal de 0,24. A la 24<sup>e</sup> heure, 10,9 % de la fraction radioactive est protéique, 1/3 de ces composés est insoluble dans le butanol. P. B. I. inchangé. Pas de modification après T.S.H. Donc angle de fuite très important et l'on doit conclure à un myxœdème par erreur d'hormonogénèse.

*Traitement et évolution* : Nous n'en suivrons pas toutes les étapes. Car l'histoire est longue, mais noterons la place de D.L.-T<sub>3</sub> et ses effets.

1<sup>o</sup> Après la biopsie du corps thyroïde, l'enfant a fait un hématome avec syndrome laryngé grave, et aggravation de l'état myxœdémateux. Pendant 4 jours : 50 microgrammes, puis 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> ont permis une évolution favorable. L'effet primordial de son adjonction à E.T. a été rapide, net, indiscutable.

2<sup>o</sup> En septembre 1959, adjonction de 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> qui dès lors sera poursuivi avec l'E. T. (5 cg). A ce moment l'enfant a 3 ans. Ne parle pas, âge osseux entre 2 et 5 ans, petit retard de taille de 6 mois, troubles du caractère. A partir de ce moment, amélioration du faciès, quelques progrès physiques et de la parole, bon développement statural. Au total le développement intellectuel n'est pas excellent.

*En conclusion* : myxœdème par erreur d'hormonogénèse assez important d'apparition précoce et dont la particularité a été de présenter des difficultés de diagnostic biologique. L'intérêt de D.L.-T<sub>3</sub> certain sur le plan vital, a été plus modeste à longue échéance sur le développement intellectuel.

#### OBSERVATION 24 (C. M. I. F 4 237)

NIC... Chantal née le 26 septembre 1950.

*Antécédents familiaux* : Pas de maladie thyroïdienne, pas de consanguinité. Mère petite, originaire de Grèce, père originaire de Lyon. 2 frères, 2 sœurs en bonne santé.

*Antécédents personnels* : grossesse pénible sans hémorragies ni traitement, accouchement à terme, normal. P. N. = 3 kg, cris immédiats, ictère physiologique, nourrie 1 mois au sein. Développement : s'assoit seule à 10 mois, marche seule à 22 mois. La taille semble normale jusqu'à 5 ans. Ralentissement de la croissance depuis 6 ans. Bonne scolarité.

*A l'entrée dans le service en mars 1960* pour retard de taille, on note à l'examen : âge chronologique 9 ans 6 mois, âge statural 6 ans 9 mois, 8 dents. Le corps thyroïde n'est pas perçu, la peau est un peu sèche, âge osseux de 5 ans. Le radio-iode est normal. L'enfant est revue en mai 1961. En un an, sans traitement, le tableau d'hypothyroïdie s'est constitué : n'a pas grandi, tous les signes d'hypothyroïdie sont là.

*Le bilan* : E.E.G. normal. Cholestérol à 2 g 20. Le radio-iode refait en mai 1961 : la fixation faible (4,5 % à la 2<sup>e</sup> heure n'augmentant qu'à 21 % à la 24<sup>e</sup> heure), le taux de conversion bas (18 %), P.B.I. = 3,5 microgrammes, la présence de composés sériques insolubles dans le butanol, sont en faveur du myxœdème. La cartographie confirme la morphologie anormale de la glande dont la migration s'est arrêtée en position intermédiaire.

*Traitement et évolution* : En juin 1961, l'enfant reçoit 5 cg d'E. T. Après 3 mois de traitement, amélioration : a pris 2 cm, mais persistance de signes d'hypothyroïdie ; c'est alors que l'on ajoute 25, puis 50 microgrammes de D.L. T<sub>3</sub>. Rapidement un résultat meilleur est enregistré. L'enfant est devenue turbulente, vive, le visage s'est beaucoup modifié, pas de constipation, coloration de téguments, mais croissance se poursuit lentement, le développement intellectuel est normal. Le retard statural reste

important (3 ans). On augmente D.L.-T<sub>3</sub> (50 microgrammes) en poursuivant 5 cg d'E.T.

*En conclusion*, myxœdème par ectopie thyroïdienne d'apparition tardive. L'association a été nettement supérieure à l'emploi de l'extrait seul.

#### OBSERVATION 25 (C. M. I. F 4700)

PER... MarieChristine, née le 16 juin 1955 (Loire).

*Antécédents familiaux* : Une tante mongolienne ; pas d'antécédent thyroïdien, pas de consanguinité. Incompatibilité rhésus parentale sans conséquence. Un frère décédé en bas âge, une sœur présente un retard de taille simple, 3 sœurs en bonne santé.

*Antécédents personnels* : grossesse normale, accouchement à domicile. Cris immédiats. P. N. = 3 kg 500. Pas d'ictère, allaitement maternel 3 semaines, puis changements fréquents, car constipation, vomissements, absence de prise de poids. De 7 à 17 mois, l'enfant est soignée pour rachitisme. Apathie, difficulté d'alimentation. Développement : tient sa tête à 8-9 mois, s'assoit à 1 an.

*Le début de la maladie* remonte donc au premier mois : mais le traitement ne commence qu'à 9 mois.

L'enfant reçoit des protéines iodées mais les tolère très mal et de plus elles n'empêchent pas le myxœdème d'évoluer.

*L'enfant est hospitalisée en mars 1961*. A l'examen, âge chronologique 5 ans 9 mois, âge staturo-pondéral 3 ans. L'aspect d'hypothyroïdie est très net, macroglossie importante, peau sèche et infiltrée, troubles vasomoteurs, hypertélorisme, signes de la queue du sourcil, attitude caractéristique, calme olympien. Le corps thyroïde n'est pas perçu, pas de malformation, tension artérielle pincée : 8/6. 20 dents, âge osseux autour de 2 ans sans dysgénésie nette.

*Le bilan* : L'E. E. G. ralenti. Le radio-iodé : résultat typique du myxœdème athyréotique, fixation cervicale nulle, de 6 % dans la région linguale à la 24<sup>e</sup> heure. Index de conversion à 23 % = fraction protéique marquée dans laquelle existe probablement une partie non hormonale. La cartographie montre une thyroïdie linguale. P.B.I. = 2,4 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Donc myxœdème congénital par thyroïde aberrante peu fonctionnelle.

*Traitement et évolution* : Commencé en avril 1960 par 12,5, 25, puis 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. Bonne tolérance, grosse amélioration. Marche à 2 ans, parle correctement à 3 ans, disparition de la consti-

pation, mais bégaye un peu. Lors de l'arrêt pour bilan, dès le 5<sup>e</sup> jour, réapparition de la macroglossie, de la constipation, de l'apathie, mais l'enfant ne bégaye plus. Le traitement est repris en avril 1961 en association avec l'E. T. L'amélioration se poursuit. Au total, elle a grandi, mais le retard de taille reste bien de 3 ans. L'hypothyroïdie est à peu près corrigée, le faciès reste marqué. Elle ne bégaye plus. Le développement psychique est moyen. En mars 1962, les résultats se maintiennent : faciès amélioré, scolarité bonne.

*En conclusion* : Myxœdème congénital précoce, d'importance moyenne tardivement traité, et qui a gardé un retard de taille important. La D.L.-T<sub>3</sub> a permis une correction satisfaisante, l'E. T. n'a rien donné de plus. Le résultat global est moyen. L'association a été la meilleure.

#### OBSERVATION 26 (C. M. I. F 1208)

PER... Michèle, née le 20 janvier 1950, à Varennes-les-Mâcon.

*Antécédents familiaux* : Une tante paternelle a présenté un goitre pubertaire. Pas d'autres antécédents thyroïdiens dans la famille. Une sœur en bonne santé.

*Antécédents personnels* : grossesse prolongée de 3 semaines, accouchement difficile, mais pas de nécessité de réanimation. P. N. = 3 kg 500. Le développement : sourit à 2 mois 1/2, se tient assise à 3 ans, marche à 4 ans, première dent à 18 mois, premiers mots à 3 ans.

*Le début apparent* : néo-natal. Cyanose des extrémités, hypotonie, macroglossie, hypothermie, constipation, apathie. N'a reçu pour tout traitement que du lait de chèvre. A 15 mois est hospitalisée dans le service du D<sup>r</sup> Bertoye. Le myxœdème est typique et intense : âge statural 3 mois 1/2, âge osseux inférieur à la naissance. L'enfant est mise à l'E.T. mal toléré. Essai de protéines iodées, inefficaces. Reprise de l'E. T., mais à doses insuffisantes et irrégulières jusqu'à l'âge de 5 ans. Tout au début amélioration. Il est regrettable que le traitement ait été mal conduit, car l'évolution est mauvaise.

*En octobre* 1954 l'enfant est hospitalisée à la C.M.I. A l'examen, myxœdème évident. Age chronologique 4 ans 10 mois, âge statural 1 an 9 mois, âge osseux 18 mois, âge mental 6 mois. Le radio-iode montre alors une absence totale de fixation à la 24<sup>e</sup> heure. L'enfant est mise à 15 cg d'E.T. En 7 mois, prend 1 cm, l'âge osseux passe à 3 ans.

*Le bilan* en mai 1955, après arrêt du traitement : Cholestérol à 4 g 40. Radio-iode : fixation cervicale de 2,4 % à la 24<sup>e</sup> heure, radio-activité par litre de sérum 2,72 % dont 14,8 % sous forme protéique. P.B.I. = 1,4

pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Après T.S.H. et pendant, fixation nulle à la 24<sup>e</sup> heure dans la région cervicale, de 6,9 % dans la région linguale.

*Evolution* : L'enfant a été traitée par l'E. T. à doses importantes. Le retard statural s'accroît de plus en plus. A 8 ans, taille de 3 ans, âge osseux de 4 ans. Le développement intellectuel est encore plus décevant, ne dépassant pas 18 mois.

*Traitement et évolution* : En mars 1958, devant ce tableau auquel on peut ajouter une constipation opiniâtre, une hypothermie à 36°, une morphologie myxoédémateuse... on ajoute 25, 50, puis 100 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. Ce traitement est très bien supporté et l'on peut enregistrer de réels progrès, dès les premiers mois. Disparition de tous les signes d'hypothyroïdie (qui subsistaient malgré 20 cg d'E. T.), en particulier sur les signes notés plus haut. L'enfant a pris 10 cm en 18 mois. Le retard de taille reste important, l'âge osseux est supérieur à 6 ans pour 9 ans d'âge. Le résultat le plus satisfaisant est encore le développement intellectuel. Alors qu'à 8 ans l'enfant a le comportement d'un nourrisson, à 9 ans 1/2, le niveau atteint presque 3 ans, de même que le langage, l'enfant devient capable de s'habiller et d'aider sa mère. Le résultat est encore maigre, mais les progrès inattendus sont considérables. La démarche reste hésitante.

*En conclusion* : Myxoédème extrêmement intense déjà évident à la naissance traité tardivement et d'abord assez mal. L'enfant est suivie dans le service depuis l'âge de 4 ans seulement. L'E. T., il fallait s'y attendre, n'a pu empêcher une évolution très mauvaise. La D.L.-T<sub>3</sub> introduite vers l'âge de 8 ans a permis des progrès considérables. Etant donné le point de départ, le résultat final reste médiocre.

#### OBSERVATION 27 (C. M. I. F 1254)

PRE... Ariane, née le 23 décembre 1951, à Bully.

*Antécédents familiaux* : Pas d'antécédent thyroïdien dans la famille. 2 sœurs aînées en bonne santé, un frère décédé à la naissance.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Accouchement normal 15 jours après terme. P. N. = 3 kg 500. Pas d'ictère. Nourrie au sein pendant un mois.

Le début apparent est précoce : A 3 mois les parents ont déjà remarqué une constipation opiniâtre, une macroglossie, une infiltration des téguments, puis retard du développement, apathie, retard de croissance. Le diagnostic est fait à 6 mois par le médecin traitant qui ordonne 1 cg d'E. T. L'amélioration est très nette sur le plan physique, mais moins

importante sur le développement psycho-moteur : marche à 28 mois, première dent à 16 mois.

*L'enfant est hospitalisé en septembre 1954* : Age chronologique 2 ans 9 mois, âge statural 21 mois, âge osseux < 1 an. Du point de vue hypothyroïdie : macroglossie, peau sèche, faciès lunaire. Age mental : 18 à 20 mois. Q. I. inférieur à 70. L'enfant ne parle pas. Corps thyroïde non perçu.

*Le bilan* : Cholestérol 1 g 60. Radio-iode simple en 1954 : fixation cervicale de 0,8 % à la 24<sup>e</sup> heure, radio-activité par litre de sérum : 2,23 %, fraction protéique 9,3 %. P.B.I. 2,15 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. En 1956, après T.S.H. (traitement arrêté depuis 3 semaines), le radio-iode ne montre aucune modification (fixation de 1 % à la 24<sup>e</sup> heure, P.B.I. = 1,3). Donc myxœdème congénital par athyréose.

*Traitement et évolution* : Le traitement par E.T. est repris, en septembre 1954. Après 4 ans de traitement correct, le retard statural et osseux est comblé en un an et le développement physique est normal. L'âge mental est de 5 ans 1/2 pour un âge réel de 7 ans 7 mois. Le Q. I. est à 80. Mais étant donné qu'il persiste de petits signes d'hypothyroïdie, un hypertélorisme, un comportement craintif, enfin de petites manifestations d'intolérance à l'E.T., on essaie de modifier le traitement en diminuant la dose d'E.T. et en rajoutant 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. Celui-ci n'est pas mieux toléré et peut-être même moins bien (nervosité extrême) et on l'arrête après un mois : l'enfant a encore grandi, taille un peu supérieure à la moyenne et l'âge osseux est en avance de un an. Ceci à l'âge de 9 ans 7 mois. L'enfant rentre en 9<sup>e</sup>.

*En conclusion* : myxœdème important et précoce. Bien que le traitement entrepris au 6<sup>e</sup> mois ait été très insuffisant pendant 2 ans, une reprise de celui-ci à doses correctes a donné un bon résultat final. Il faut noter la sensibilité de l'enfant aux hormones thyroïdiennes, la D.L.-T<sub>3</sub> employée pour cette raison a été encore moins bien tolérée.

#### OBSERVATION 28 (C. M. I. F 1175)

RUF... Marie-Pierrette, née le 15 juillet 1935, à Lyon.

*Antécédents familiaux* : Mère thyroïdectomisée pour Basedow. Une grand-tante maternelle goitreuse. Un frère et 2 sœurs en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse et accouchement normaux. P. N. = 4 kg 250. Pas d'ictère, allaitement mixte jusqu'à 6 mois.

*Le début de la maladie* : dès la naissance, manifestation évidente du myxœdème : constipation, macroglossie, troubles vaso-moteurs des extré-

mités, troubles de la déglutition. A 5 mois, le tableau est déjà complet. Développement : première dent à 2 ans 1/2, premiers pas à 4 ans 1/2.

*En mai 1944, l'enfant est hospitalisée* : Elle a 9 ans, n'a jamais été traitée. Le tableau est typique du myxœdème congénital avec retard marqué de la croissance et du psychisme. Age statural 3 ans, âge osseux 18 mois, niveau mental inférieur à un an. Corps thyroïde non perçu.

*Bilan* : Cholestérol à 3 g 10. Métabolisme de base abaissé de 43 %. Radio-iode non pratiqué.

*Traitement et évolution* : L'enfant est mise (en 1944) à la thyroxine, plus tard à l'E.T. Mais les parents n'ont jamais cru à l'utilité de la thérapeutique. C'est dire son insuffisance.

On ne peut pas s'étonner dans ces conditions de l'évolution péjorative. Parvenue à l'âge adulte, il s'agit d'une véritable idiote, vivant une vie végétative, Q. I. à peine à 20. A 23 ans, aspect caricatural, âge statural 10 ans, âge osseux 17 ans. Les règles sont apparues à 19 ans irrégulières et hémorragiques. L'E. T. est très mal toléré même à petites doses, la rend infernale, hurlante et agressive.

La D.L.-T<sub>3</sub> (100 microgrammes) est donnée de juillet 1957 à mai 1958 sans autre espoir, que d'améliorer l'état fonctionnel. La tolérance a été bonne. Les règles ont été très régulières depuis. La malade étant plus supportable.

*En conclusion* : Tableau classique du myxœdème congénital non traité ayant évolué vers l'idiotie complète. Le petit intérêt de cette observation est d'avoir obtenu une tolérance de D.L.-T<sub>3</sub> comparativement à une intolérance absolue de l'E.T.

#### OBSERVATION 29 (C. M. I. F 3282)

SAK... Annie, née le 27 août 1948, à Aouste (Drôme).

*Antécédents familiaux* : Légère hypertrophie thyroïdienne chez la mère sans dysfonction. Un frère et une sœur en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale et, à la différence des deux autres, sans vomissements incoercibles, de même l'enfant bougeait peu. Accouchement à terme, provoqué. Cris immédiats. P. N. = 3 kg 750. Pas de cyanose, mais ictère précoce ayant duré plus de 2 mois, la faisant comparer à une Annamite par la mère. Allaitement maternel 3 mois. L'enfant s'alimentait facilement, elle était simplement un peu trop calme. A 6 mois apparition d'une hernie ombilicale, puis éventration, ayant nécessité une intervention. A la même époque, constipation et retard dans le développement : tient sa tête à 10 mois ; première dent et premier

mot à 1 an ; marche à 2 ans 1/2, en boitant ; coxa vara par dystrophie de la tête fémorale. Mise en plâtre pendant 9 mois. Rachitisme ostéomalacique ayant motivé plusieurs séjours à Giens. Le D<sup>r</sup> Imbert fait le diagnostic de myxœdème à l'âge de 5 ans ; retard statural et osseux de plus de 2 ans. L'enfant est mise aux extraits thyroïdiens qui transforment le tableau.

*L'enfant entre dans le service en mai 1958, elle a 9 ans 10 mois. Age statural 10 ans, morphologie de 6 ans. Age osseux de 11 ans avec aspect d'ostéochondrite des deux hanches, pas de dysgénésie. Age mental 6 ans, Q. I. = 62.*

*Bilan : Cholestérol : 1 g 75. Le radio-iode, avant et après T.S.H. montre une fixation dans la région faciale qui passe de 5 à 4,5 à la 24<sup>e</sup> heure et de 3 à 9,7 à la 48<sup>e</sup> heure. La fixation cervicale est pratiquement nulle. P. B. I. passe de 1,3 à 3,5 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Donc myxœdème congénital avec thyroïde linguale stimulée par la T.S.H.*

*Traitement et évolution : De juillet 1958 à juin 1960, l'enfant est toujours à l'E. T. Le développement physique et osseux est toujours un peu en avance, le Q. I. est à 65. On adjoint 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> à partir de juin 1960, bonne tolérance. Ostéotomie transversale intertrochantérienne en octobre 1960, après laquelle l'enfant prend 6 cm 1/2. Début de puberté. Le développement intellectuel s'est nettement amélioré. Sort dans les premières du cours moyen de première année à 13 ans.*

*En conclusion : Myxœdème très important et très précoce s'étant manifesté par un ictère néo-natal prolongé. Le traitement a été tardif, tout d'abord résultats intellectuels médiocres, avec apparition vers 10 ans d'une intolérance relative à l'E. T. (énervement, gesticulation, regard brillant dès que l'on atteint 9 cg). L'adjonction de D.L.-T<sub>3</sub> a permis avec une bonne tolérance de donner une dose efficace. En même temps son action a été bonne sur le développement et la morphologie déjà satisfaisants, elle a été nettement supérieure à l'E. T. seul sur le développement moteur, le comportement, le travail scolaire. Elle a permis d'obtenir finalement un développement intellectuel meilleur que l'on ne l'escomptait.*

#### OBSERVATION 30 (C. M. I. G 9336)

TAR... Gilles, né le 9 décembre 1960.

*Antécédents familiaux : Grands-parents, cousins germains. Une tante paternelle présente un myxœdème congénital. Une sœur aînée en bonne santé.*

*Antécédents personnels* : Grossesse prolongée de trois semaines. Accouchement provoqué. P. N. = 4 kg 600. Cris retardés de 5 minutes. Cyanose ayant nécessité l'oxygénothérapie. Pas d'ictère.

*L'enfant entre dans le service le 11 janvier 1961* pour troubles digestifs, vomissements, perte de poids. A l'examen : faciès ayant l'aspect typique du myxœdème, signes de collapsus périphérique, hypertrophie musculaire. Il mesure 54 cm (normal pour 1 mois). Température à 36°3. Age osseux : absence des points fémoral inférieur et tibial supérieur.

*Le bilan* n'est pas pratiqué devant l'intensité du myxœdème, l'importance du collapsus chez un enfant trop jeune.

*Le traitement* est entrepris le 13 janvier (cortisone associée 2 jours à l'E.T. qui est progressivement augmenté). 4 jours après, la cyanose a diminué. Au 10<sup>e</sup> jour, la température est normale. Au 18<sup>e</sup> jour, l'enfant est transformé et l'on note l'apparition du point fémoral inférieur. Par la suite, l'enfant ne supporte pas plus de 3 cg d'E. T. A cette dose, la macroglossie persiste. Le développement staturo-pondéral est presque en avance (à 6 mois = 7 mois) cependant le développement psycho-moteur est un peu en retard. Le corps thyroïde n'a jamais été perçu. A 6 mois on modifie le traitement en adjoignant 25 microgrammes, puis 50 de D.L.-T<sub>3</sub>. Grâce à cette thérapeutique, on obtient à l'âge de 1 an un développement physique de 14 mois, un âge osseux de 1 an. Grosse amélioration depuis D.L.-T<sub>3</sub> : la langue est normale, le faciès n'est plus myxœdémateux. Il s'est réveillé et il est plein de vie. Il s'est assis à 11 mois, premiers mots à 1 an. Il a 8 dents à 1 an.

*En conclusion* : myxœdème congénital, intense et très précoce. Le diagnostic et le traitement ont été faits à 1 mois. L'enfant a bien réagi. Mais l'association de D.L.-T<sub>3</sub> a eu un excellent effet nettement supérieur à l'extrait seul, beaucoup mieux supportée. Etant donné le jeune âge il est difficile de porter un pronostic définitif. Les premiers résultats sont excellents.

#### OBSERVATION 31 (C. M. I. F 1255)

VIR... Marie, née le 4 février 1938 à Marcenod (Loire).

*Antécédents familiaux* : Grand-tante maternelle opérée d'un goitre. Une cousine maternelle myxœdémateuse. Mère de petite taille (1,42 m). Rien à signaler du côté du père. 3 enfants décédés en bas âge. Quatre frères et sœurs en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Accouchement à terme, facile, mais réanimation car stupeur. P. N. = 2 kg 500.

Le début apparent : d'emblée l'enfant semble anormale, molle, inerte, langue proéminente, troubles de déglutition, constipation. Elle est nourrie au lait de chèvre. Tout s'accroît encore les mois suivants. A 9 mois, début d'un traitement à l'extrait thyroïdien, qui a été irrégulier. A 18 mois, elle est examinée par le P<sup>r</sup> Mouriquand : myxœdème typique, taille de 4 mois, âge osseux = 8 mois de la vie intra-utérine. En septembre 1954, elle est hospitalisée à la clinique médicale infantile : elle a 16 ans 6 mois. Taille de 7 ans 9 mois, âge osseux de 13 ans 1/2, âge mental 5 ans.

*Le bilan* : Cholestérol 2 g 10. M. B. abaissé de 32 %. Fixation cervicale du radio-iodé : 2 % à la 24<sup>e</sup> heure. Radio-activité par litre de sérum 1,28 % de la dose, fraction protéique 5,5 %. P.B. I. = 3,1 microgrammes.

*Evolution et traitement* : Celui-ci n'a été correct qu'à partir de 16 ans. Il n'a apporté aucune amélioration sensible, et à 20 ans, la taille est de 9 ans, l'âge osseux normalisé. Le développement intellectuel ne s'est pas fait, le niveau étant du domaine de l'imbécillité. Mais surtout l'enfant tolère extrêmement mal l'E. T., et l'on ne peut lui donner que 5 cg environ.

Dans le seul but de rendre l'enfant supportable à son entourage, on adjoint 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> à 2 cg d'E.T. en juillet 1958. L'enfant est beaucoup plus calme et devenue supportable, amélioration des signes fonctionnels, excellent appétit, est moins constipée, le règles sont régulières, diminution des signes d'hypothyroïdie. Elle a quand même pris 2 cm en 2 ans, le niveau mental est stationnaire.

*En conclusion* : Myxœdème congénital dont l'évolution péjorative vers l'imbécillité a été conditionnée en partie par l'absence de thérapeutique. Intolérance à l'E. T. Avantage sur le plan fonctionnel et social de l'emploi de D.L.-T<sub>3</sub> dont la tolérance a été bonne.

## OBSERVATION 32 (C. M. I. F 2641)

WAL... Christiane, née le 27 janvier 1947.

*Antécédents familiaux* : 3 frères et sœurs normaux, un demi-frère épileptique et très arriéré. Aucun antécédent thyroïdien familial.

*Antécédents personnels* : Grossesse et accouchement normaux. P. N. = 4 kg 900. Née à terme, cris immédiats. Pas d'ictère, nourrie au sein pendant 4 mois. Le début semble remonter au moment du sevrage.

Hospitalisation à Clermont-Ferrand où elle aurait reçu pendant 2 ans de l'E. T. Cependant le développement a été retardé : tient sa tête à 3 ans, marche à 4 ans. Dit quelques mots à 9 ans.

*L'enfant est vue* dans le service en juin 1956, à 9 ans 1/2. C'est le

tableau historique du myxœdème intense, faciès typique, peau de pachyderme, macrocéphalie. Age statural = 2 ans 9 mois, morphologie = 3 ans 3 mois. Age osseux 18 mois avec dysgénésie des noyaux du genou et de la hanche. Age mental : Q. I. = 20.

*Bilan* : Cholestérol 3 g 55. Le radio-iode montre une fixation cervicale de 5 % à la 6<sup>e</sup> heure, 2,7 % à la 24<sup>e</sup> heure. P. B. I. = 5 microgrammes Radio-activité par litre de sérum, 4,5 %, fraction protéique 14,5 % à la 24<sup>e</sup> heure. Après T.S.H., résultats identiques. En somme athyréose totale.

*Evolution et traitement* : L'E. T. rapidement augmenté jusqu'à 20 cg a apporté une amélioration indiscutable : transformation morphologique, croissance rapide et régulière, maturation osseuse amenant l'âge osseux au voisinage de la normale. Elle a pris 17 cm en 11 mois. Progression psychique. A l'âge de 10 ans, un niveau verbal de 3 ans et pratique de 4 ans. Essai de modification du traitement, car l'enfant ne tolère pas très bien les 20 cg d'E.T. : on leur substitue 100 microgr. de D.L.-T<sub>3</sub>, bonne tolérance. Les progrès continuent lentement, l'âge mental est de 4 ans, soit Q. I. de 37, 6 mois après. Mais par la suite la tolérance à D.L.-T<sub>3</sub> est moins bonne, l'enfant devient nerveuse et craintive, et l'on revient à l'E. T. qui cette fois est mieux toléré. En juin 1961, l'enfant est revue à l'occasion d'une primo-infection : le développement intellectuel, après un palier, a de nouveau progressé. A l'âge de 15 ans, l'âge osseux est pratiquement normal, la taille est autour de 12 ans 3 mois, l'âge mental de 5 à 6 ans, le Q. I. = 40.

*En conclusion* : Myxœdème très important et précoce malheureusement traité tardivement ; la croissance a été bien influencée. Les progrès intellectuels ont été beaucoup plus lents. La D.L.-T<sub>3</sub> n'a pas eu d'effet bien supérieur à l'E. T. Son emploi a cependant correspondu à une petite reprise des progrès intellectuels qui se sont faits par paliers successifs. La tolérance tant à l'E.T. qu'à la D.L.-T<sub>3</sub>, a été irrégulière dans le temps, mais comparable.

#### OBSERVATION 33 (C. M. I. F 3599)

YR... Jocelyne, née le 29 février 1956. Originaire de Saône-et-Loire.

*Antécédents familiaux* : Une tante maternelle thyroïdiectomisée pour Basedow. Trois frères et sœurs en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse et accouchement normaux, née à terme. Cris immédiats. Ictère physiologique. P.N. = 3 kg 250.

*Les premiers signes de l'affection* sont apparus au cours du troisième mois. A l'âge de 4 mois, arrêt de la prise de poids, manque d'appétit, macroglossie, pâleur, extrémités froides. Retard staturo-pondéral de 2 mois. Le traitement thyroïdien est entrepris aussitôt à doses croissantes d'extrait thyroïdien (à 14 cg, signes d'intolérance). Ce traitement a permis une correction de l'anémie, une croissance physique et osseuse tout à fait normale. Mais il persiste un retard intellectuel.

*L'enfant rentre dans le service* en mars 1959 à l'âge de 3 ans 1 mois : l'aspect est évocateur, non pas d'un myxœdème, mais d'une encéphalopathie majorée par un strabisme gauche. L'âge statural est normal. L'âge osseux est en avance (4 à 5 ans). L'âge mental est de 2 ans. Pas de signe d'hypothyroïdie. Le corps thyroïde n'est pas perçu.

*Le bilan* : Cholestérol : 3 g. Le radio-iode après T.S.H. montre l'absence totale de fixation et confirme le diagnostic de myxœdème athyréotique.

*Evolution et traitement* : L'E. T. est continué. A 4 ans, l'âge mental est de 3 ans. Il a donc rattrapé une partie de son retard. La tolérance à la dose efficace, a été très limitée : petits signes neurologiques à type de tremblement intentionnel, démarche ébrieuse, soif, sueurs, colères. Tout cela disparaissant dès que la dose est diminuée. C'est pourquoi on associe en mai 1960, 25 microgrammes, puis 50, de D.L.--T<sub>3</sub>. Le traitement est alors bien équilibré. L'enfant prend 10 cm en 17 mois, son comportement est normal, la démarche aussi. Travail scolaire assez satisfaisant. Amélioration du langage ; il persiste encore un petit trouble de l'élocution. Une petite constipation a toujours été notée. A 5 ans, âge mental de 4 ans 1/2.

*En conclusion* : Myxœdème important et précoce. Grâce à un traitement aussitôt entrepris le résultat global est très satisfaisant. Le développement intellectuel, a d'abord été retardé puis vers l'âge de 3 ans, reprise d'une progression intéressante et régulière. La D.L.-T<sub>3</sub> a été un appoint précieux qui a permis un traitement équilibré, d'une tolérance meilleure, d'une efficacité soutenue.

#### OBSERVATION 34 (C. M. I. C 8226)

ALL... Yvette, née le 9 janvier 1959. Originaire d'Algérie.

*Antécédents familiaux* : Rien à signaler du point de vue thyroïdien. A. C. une sœur en bonne santé.

*A. P.* : Grossesse R. A. S., née 20 jours avant terme. P. N. = 2 kg 550, accouchement normal, cri immédiat. Ictère physiologique

*Développement* : sourit à 1 mois, tient sa tête à 5 mois, s'assied à peine à 8 mois, première dent à 1 an.

*Rentre dans le service* en mars 1960 pour retard psycho-moteur. Pas d'autres antécédents pathologiques. L'enfant a 14 mois d'âge chronologique.

Le diagnostic d'hypothyroïdie probable est envisagé.

*A l'examen* : retard statural de 5 cm ( $T = 73,5$ ) = 11 mois. Retard pondéral de 2 kg. P. C. = 42 1/2 au lieu de 46. Morphologie harmonieuse, pas de signe d'hypothyroïdie, mais dysmorphisme cranio-facial : faciès simiesque, microcéphalie, prognathisme, front bas, yeux rapprochés, tic de Salaam.

*Bilan* : Mars 1960 : E. E. G. normal. I 131, fixation normale. Malgré cela, le chiffre élevé d'iode protéique radio-actif, extractible à 50 % par le Butanol est nettement en faveur d'une insuffisance thyroïdienne par hormone anormale.

*Traitement* : L'enfant est mis à 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> le 26 mars 1960. Traitement poursuivi jusqu'au 25 décembre 1960, date à laquelle la mère arrête d'elle-même le traitement, car état nerveux indescriptible. Se réveille plusieurs fois la nuit, perte de l'appétit, palpitations. Depuis l'arrêt du traitement, reprise de l'appétit, enfant plus calme, constipation persiste. Donc échec de la thérapeutique, liée en grande partie à une intolérance. Pas d'effet sur la taille et le poids et la constipation. Revue le 25 janvier 1961, poids 9 kg 250. T. 79 cm = 18 mois. P. C. = 43,5 cm. 16 dents. Devant l'échec de D.L.-T<sub>3</sub>, malgré l'I 131, le diagnostic de myxœdème est mis en doute. On arrête le traitement. Confirmation de l'impression clinique car 6 mois après, sans traitement, l'enfant a pris 5 cm et 1kg. Commence à marcher, amélioration certaine mais garde une micro-céphalie (P. C. = 43 = 8 mois), faciès identique, aucun signe d'hypothyroïdie, petit retard moteur persiste.

*Donc* : Dans cette observation, le traitement par D.L.-T<sub>3</sub> puis son échec ont permis de réfuter un diagnostic d'hypothyroïdie évoqué, plus en fait cliniquement, que sur l'interprétation des résultats de l'I 131.

#### OBSERVATION 35 (C. M. I. C 8851)

VIA... Fernand, née le 15 août 1959.

*Antécédents familiaux* : 5<sup>e</sup> grossesse, après 3 fausses couches, une sœur en bonne santé.

*Antécédents personnels* : grossesse : albuminurie sans H.T.A., légers œdèmes. Prématuré de 1 kg 750, n'ayant crié qu'à la 5<sup>e</sup> minute, pas d'ictère néonatal.

*Histoire de la maladie* : A partir du 10 septembre 1959 (il a 1 mois), apparition d'un ictère généralisé, intense avec urines hypercolorées, selles

décolorées, qui persiste jusqu'à l'entrée dans le service le 17 octobre 1959. A l'examen, effectivement ictère intense des téguments et des conjonctives, splénomégalie importante et dure, foie à 4 travers de doigt, macroglossie, téguments infiltrés, mais le cri est normal. T. = 48,5 cm. P. = 3 250 g.

*Bilan* : Cholestérol = 1 g 62 le 22 octobre 1959. Petite anémie hypochrome : polynucléose à 28 600. T. D. : pas de rétention biliaire. Bilirubine directe : 4 mg % ; indirecte 5,5 mg %. I 131 (27 octobre 1959) : fixation normale, élimination faible, mais chiffre élevé d'iode protéique radio-actif dans le sérum, entièrement soluble dans le Butanol : rien n'autorise à parler d'insuffisance thyroïdienne. Mais devant cet aspect mixte et surtout l'aspect clinique évocateur d'insuffisance thyroïdienne on pratique une épreuve thérapeutique à la D.L.-T<sub>3</sub>.

*Traitement* : 12,5 microgrammes le 30 octobre pendant 3 jours, puis 25 microgrammes pendant 5 jours.

Aucune modification. Cet argument thérapeutique associé à la biologie permet d'éliminer définitivement le myxœdème.

Par ailleurs l'ictère évolue pour son propre compte vers la cirrhose (prothrombine 58 %, élévation des gammas-globulines). Le myélogramme pratiqué le 31 octobre permet alors le diagnostic de réticulose aiguë. Malgré le traitement approprié, l'évolution s'est faite avec anémie, hémorragies, hépto-splénomégalie considérable, décès le 21 novembre 1959.

*Donc* : l'épreuve thérapeutique qui a été un échec a été un argument très valable et a permis d'éliminer le myxœdème chez cet enfant de 2 mois, qui se présentait cependant avec un tableau clinique bien évocateur d'insuffisance thyroïdienne.

#### OBSERVATION 36 (C. M. I. C 8028)

CHA... Denis, né le 14 septembre 1959.

*Antécédents familiaux* : Grand-mère maternelle goitreuse, famille originaire de l'Ardèche. Un frère aîné en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Né à terme. 3 kg 500. Accouchement laborieux, circulaire du cordon. Cyanose, cris au bout d'une demie-heure. Réanimation longue. Ictère de 3 jours.

*L'histoire de la maladie* est typique. Dès la naissance, les premiers signes apparaissent. A l'entrée dans le Service le 18 janvier 1960, l'enfant a 4 mois. A l'examen, c'est le grand tableau du myxœdème, le vrai pacha de Bicêtre : tous les signes sont au complet. Retard moteur, l'enfant ne tient pas sa tête, taille = 56 cm 1/2. L'examen met de plus en évidence

un cœur myxœdémateux avec bloc de branches incomplet, aplatissement diffus des ondes T, à l'E.C.G. L'âge osseux est en retard (point fémoral inférieur dysgénésique, pas de point tibial supérieur). Creux thyroïdien. Hypothermie à 36°.

Le tableau est grave et semble bien typique du myxœdème athyréotique. Il ne peut être question de pratiquer un radio-iode, d'autant plus que l'enfant présente une pneumonie importante. Il doit être gavé. Il fait un accident mal expliqué après un gavage, pâleur et impression de mort imminente, décidant de la mise en route immédiate du traitement.

*Traitement et évolution* : On met en route une perfusion intra-veineuse : 75 mg d'hemisuccinate + 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. L'amélioration est certaine, impressionnante sous l'effet de la perfusion. L'enfant devient rose, le pouls est normal. Mais l'enfant fait un nouvel incident, pâleur et décès.

La vérification confirme l'athyréose. Alvéolite œdémateuse, pas de fausse route. Corticosurrénales normales.

*Donc* : Forme très intense et précoce du grand myxœdème congénital. Malgré l'action nette de D.L.-T<sub>3</sub> sur l'hypothyroïdie, décès brutal au troisième jour.

## OBSERVATION 37

(Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> JEUNE - M 2406)

DEG... Pascale, née le 18 juin 1958 à Roanne.

*Antécédents familiaux* : Grand-mère maternelle opérée d'un goitre. Pas d'autre antécédent thyroïdien.

*Antécédents personnels* : Vomissements pendant la grossesse, accouchement à terme par le sommet : anoxie néonatale due à une double circulaire du cordon. Cris retardés de 5 minutes environ, cyanose de plus d'une heure. Ictère marqué durant 10 jours. Allaitement maternel 8 jours. Développement : sourit à un mois, tient sa tête à un mois.

*Histoire de la maladie* : Dès la naissance l'enfant mange mal, crise de cyanose et gêne à la respiration en rapport avec une macroglossie qui fut seule notée à un examen O.R.L. (Pav. U). Traitement à Roanne à l'âge de 2 mois pendant 15 jours (cortancyl et T<sub>4</sub>), améliore l'enfant. Mais les grosses difficultés alimentaires, les crises cyanogènes fréquentes avec apnée, reprennent fin août. De 2 à 4 mois, arrêt de la prise de poids, constipation intense. Le traitement calcique (on pense à une spas-mophilie) est inefficace.

*L'enfant est hospitalisée* en octobre 1958. Elle a 4 mois. Taille de 1 mois 1/2. Poids de 1 mois 1/2. Âge osseux inférieur à la naissance. Elle présente tous les signes du myxœdème à l'exception d'une peau fine et des cheveux soyeux. Elle tient sa tête mais persistance du standing réflexe.

*Bilan* : Cholestérol : 6 g 50. Ostéopétrose des os de la base du crâne. Corticocôides sanguins et urinaires normaux. Le radio-iode montre une fixation nulle, cervicale et linguale. Donc forme du myxœdème athyréotique grave.

*Traitement et évolution* : Dix jours après l'entrée, l'aggravation de la cyanose avec apnée de 5 mn fait instituer un traitement d'urgence : hydrocortisone et D.L.-T<sub>3</sub> (75 microgrammes *per os*). Le deuxième jour, l'enfant est plus rose, la cyanose a diminué, la langue semble moins grosse. Les jours suivants, on donne 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> + 5 cg d'E. T. Au cinquième jour, hyperthermie et pouls rapide. On diminue D.L.-T<sub>3</sub> de un demi.

L'enfant présente le sixième jour une défaillance cardiaque avec troubles respiratoires ne réagissant pas au traitement spécifique. Décès en 48 heures dans un tableau d'apnée, cyanose. La vérification confirme l'athyréose, montre un œdème interstitiel très important avec vacuolisation des fibres myocardiques.

*Donc* : myxœdème très intense et précoce ayant évolué vers la défaillance cardiaque irréductible. Le traitement a été très actif sur le myxœdème même. Le problème de sa tolérance est plus délicat à trancher. Elle n'a pas été bonne, mais on ne peut cependant pas lui imputer le décès.

#### OBSERVATION 38 (C. M. I. F 2447)

COU... Josiane, née le 8 janvier 1949 à Lyon.

*Antécédents familiaux* : 2 tantes paternelles présentent un goître, l'une d'elles a été opérée. Une sœur plus âgée en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale, accouchement à terme par césarienne, car siège et dystocie de la tête. P. N. 4 kg. Réanimation sans oxygène, car l'enfant est née étonnée, mais non cyanosée. Pas d'ictère. Allaitement artificiel d'emblée. Le développement est d'abord normal : s'assoit à 8 mois, marche avec aide à 11 mois, et seule à 2 ans. Premières dents à 11 mois, elle est propre la nuit à 18 mois. Elle a dit ses premiers mots à 1 an, mais n'a pratiquement fait aucun progrès jusqu'à 4 ans.

*L'histoire de la maladie* : Le D<sup>r</sup> Kohler qui la voit à 4 ans pour ce retard de langage porte le diagnostic d'hypothyroïdie. La taille est normale, le corps thyroïde est perçu. L'enfant recevra des protéines iodées pendant 4 ans. Petit progrès verbal et mental. Le tableau d'hypothyroïdie se complète cependant.

Le 2 août 1957, l'enfant est *hospitalisée* à la C.M.I. à l'occasion d'une pneumopathie. L'enfant à 8 ans 1 mois, l'âge statural de 6 ans, l'âge osseux entre 6 et 7 ans, sans dysgénésie. Le myxoedème est certain avec attitude et démarche caractéristiques, le corps thyroïde n'est pas perçu. Le faciès est assez particulier, d'allure dystrophique avec hypertélorisme, épicanthus, anomalies dentaires. L'âge mental est de 4 ans, soit Q. I. = 50.

*Le bilan* : Cholestérol 2 g 20. Le radio-iode (10 jours seulement après arrêt de l'E. T.) : fixation cervicale de 10 % à la 6<sup>e</sup> heure, 20 % à la 24<sup>e</sup> heure. Radio-activité par litre de sérum : 1,14 % de la dose à la 24<sup>e</sup> heure, fraction protéique 13,3 %. Un an plus tard, après arrêt total du traitement : un nouveau radio-iode est fait d'emblée après T.S.H. pour ne pas multiplier les doses. La fixation à la 6<sup>e</sup> heure devient 44 % de la dose, et 60 % à la 24<sup>e</sup> heure. Radio-activité : 0,71 % par litre de sérum, fraction protéique 44,6 %. P. B. I. : 20,1 microgrammes. Donc bonne réponse à la T.S.H. Le diagnostic : myxoedème hypophysaire.

*Traitement et évolution* : Lors de l'arrêt du traitement pour le bilan, reprise des signes d'hypothyroïdie, mais en un an a pris 4 cm, Q. I est passé à 66. En février 1958, essai de thyroïde lyophilisée qui n'est pas tolérée. La D.L.-T<sub>3</sub> est alors commencée en avril 1958. Dès le mois de mai, l'amélioration est certaine (appétit, constipation, troubles vasomoteurs, aspect...), amélioration intellectuelle. Par la suite on essaie d'associer à nouveau les protéines iodées, puis T<sub>4</sub>, mais on retrouve la même intolérance. Depuis 1959, on continue donc D.L.-T<sub>3</sub> seule (50 à 75 microgrammes). Grâce à ce traitement, elle a pris 20 cm, et fait de gros progrès intellectuels. Revue en mai 196, à 13 ans 4 mois : la taille reste en deçà de la moyenne, âge mental = 8 à 9 ans, le Q. I. est passé à 65, ce qui représente un progrès plus important qu'on ne l'escomptait. La puberté est en cours, et la taille de 137 cm.

*En conclusion* : Hypothyroïdie fruste et atypique, associée à un tableau encéphalopatique avec retard psychique important et dystrophies faciales, d'origine centrale. Progrès physiques et intellectuels ont été satisfaisants grâce à l'emploi de D.L.-T<sub>3</sub> dont la tolérance a été bonne à l'exclusion de toutes les autres formes de traitement thyroïdien.

OBSERVATION 39 (C. M. I. G 4984)

LAU... Roger, né le 6 mai 1950.

*Antécédents familiaux* : Grand-mère avec goitre et hypothyroïdie, un frère plus jeune en bonne santé.

*Antécédents personnels* : grossesse et accouchement normaux. Sièges, cris immédiats. P. N. = 4 kg. Le développement physique et intellectuel du premier âge est normal : première dent à 5 mois, marche à 15 mois.

*L'histoire actuelle* : C'est un retard de taille qui s'est manifesté semble-t-il vers 8 ans (112,5 cm = 6 ans 3 mois), mais depuis toujours existait une figure ronde, un teint pâle, des cheveux fins poussant lentement. En 1958, orchidopexie pour ectopie testiculaire droite.

En 1959, on porte le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne et l'enfant est mis aux E. T. L'enfant ne prend que 5 cm en un an, et son retard de taille s'accroît.

*L'enfant entre dans le service* le 19 septembre, à l'âge de 10 ans 1/2 pour ce retard de croissance. À l'examen, petits signes d'hypothyroïdie. Le corps thyroïde est perçu. Le retard de taille est de 2 ans 1/2 (122,5 cm), mais la morphologie est harmonieuse, l'âge osseux entre 5 et 7 ans. Bon développement intellectuel.

*Bilan* : Cholestérol 2 g 40 et 3 g. E.E.G. normal, la selle turcique est anormale (mais dysmorphisme simple de l'avis du D<sup>r</sup> Defrenne). Le fond d'œil et le champ visuel sont normaux. L'hypoglycémie provoquée montre une chute à 0,13 g à la 20<sup>e</sup> minute avec remontée à 0 g 60 seulement à la 120<sup>e</sup> minute. Résistance des épreuves de l'eau aux différents essais thérapeutiques (A.C.T.H. seule puis avec T<sub>3</sub>, avec T<sub>4</sub>, cortisone + T<sub>4</sub>). Insuffisance surrénale secondaire (sans signe clinique, mais pas de réponse à l'A.C.T.H.), enfin le radio-iode est normal : fixation de 40 % à la 24<sup>e</sup> heure et de 41 % à la 48<sup>e</sup> heure, fraction protéique à la 24<sup>e</sup> heure = 41,4 %. P.B.I. = 4,7 microgrammes. La cartographie montre une image anormalement petite. Toutes ces constatations conduisent au diagnostic d'hypothyroïdie d'origine hypophysaire.

*Traitement et évolution* : Le 15 octobre 1960, l'enfant est mis à la thyroxine (X, puis XV gouttes). Après 6 mois de ce traitement, l'enfant n'a pris que 2 cm 1/2, il a perdu 1 500 g. L'âge osseux est inchangé, mais apparition de dysgénésies de la rotule et du cubitus. Mais surtout apparition de signes de surdosages : soif, agitation, excitation marquée, travaille mal. C'est alors que l'on modifie le traitement. L'enfant est mis à 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> pendant 1 mois, arrêt 3 mois. En août 1961, pas de signes d'hypothyroïdie, enfant vif, excellent trimestre scolaire, il a pris 2 cm et 3 kg 500. Le corps thyroïde n'est pas perçu : on reprend 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. La tolérance est excel-

lente. On revoit l'enfant en janvier 1962, il a 11 ans 7 mois, il va très bien. le retard de taille persiste (126,5 cm = 9 ans à peine). Aucun signe de pré-puberté, le testicule droit n'est pas perçu. F. O. et C. V. normaux. Le développement intellectuel est très satisfaisant, la scolarité est bonne, il entre en 6°.

*En conclusion* : myxoédème d'origine hypophysaire. Le traitement, selon l'habitude, n'a pu empêcher un retard statural important ; par ailleurs, excellents résultats. La D.L.-T<sub>3</sub> a été le seul traitement bien toléré, à doses efficaces.

#### OBSERVATION 40 (C. M. I. M 2414)

(Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> JEUNE)

CHA... Martine, née le 28 août 1956 à Grenoble.

*Antécédents familiaux* : Aucun d'aucune sorte. Une sœur plus jeune normale.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Accouchement à terme par le siège sans incidents. P. N. = 3 kg 040. Cris immédiats. Nourrie au sein 2 mois 1/2. Ictère prolongé 3 mois dont on n'a pu préciser le début relativement précoce (facteur rhésus éliminé). Le début de la maladie remonte à la naissance : apathie considérable, anorexie, constipation, arrêt de la courbe de poids vers 5 mois. Le développement a été lamentable : sourit et tient sa tête à 7 mois, préhension à 8 mois. Cependant le diagnostic n'a pas été fait.

*L'enfant rentre dans le service à l'âge de 25 mois* pour son retard psycho-moteur : il est considérable. Ne se tient pas assise seule. La taille est de 1 an. L'âge osseux n'atteint pas 1 an en moyenne, avec densification des os de la base du crâne et des noyaux du genou. A l'examen : le myxoédème est complet, l'indifférence totale. Le corps thyroïde non perçu Hypothermie à 35°7. L'âge statural est autour de 10 mois.

*Le bilan* : Cholestérol à 2 g 40. E.E.G. ralenti. Le radio-iode simple montre une fixation de 11 % à la 6° heure et 8,5 % à la 24° heure. La fraction protéique est de 71,9 % à la 24° heure. P. B. I. = 2,4 microgrammes. Donc reste de glande thyroïdienne qui fonctionne de façon accélérée et ne peut fabriquer une quantité hormonale suffisante. Après T.S.H., la fixation est de 2 % à la 24° heure. En conclusion, myxoédème congénital hypothyroïotique.

*Traitement et évolution* : Début en novembre 1958 du traitement tout d'abord par E. T. seul (5 à 7,5 cg). L'amélioration est rapide. En un an elle a pris 10 cm. L'âge osseux s'est normalisé. Elle a marché à

3 ans. Claudication légère (dystrophie du col du fémur gauche) et genu valgum. Le retard psychique est autour de 2 ans, la taille normale, quand en septembre 1961 on adjoint 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>, pour une intolérance relative à l'E.T. Après 8 mois de cette association bien tolérée (D.L.-T<sub>3</sub> + 5 cg d'E. T.), l'enfant est revue. L'amélioration est nette du comportement, de la marche cependant encore un peu gênée. La croissance est normale. L'amélioration intellectuelle est certaine. L'enfant n'est pas testée, mais les parents la comparant aux autres enfants la trouvent normale, alors qu'ils la trouvaient en retard il y a moins d'un an. L'enfant commence à lire, mais bégaye un peu. L'âge osseux est un peu en avance : entre 5 et 6 ans.

*En conclusion* : Myxœdème congénital important et précoce. Le diagnostic n'a été porté qu'à l'âge de 2 ans. Le retard du traitement explique le moins bon résultat obtenu sur le développement intellectuel que sur le développement physique qui est normal. La D.L.-T<sub>3</sub> a permis d'équilibrer le traitement à doses efficaces. Une intolérance relative à l'E. T. entraînant un hypotraitement. Son action a été particulièrement sensible sur le plan intellectuel et sur le comportement général. Sa tolérance a été excellente.

## OBSERVATION 41

Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> JEUNE (829 P)

FIS... Gérard, né le 18 février 1951 à Lyon.

*Antécédents familiaux* : Tous les ascendants paternels et maternels sont de petite taille. Aucun antécédent thyroïdien.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Accouchement sans incident, un mois avant terme. P. N. : 2 kg 800. Cris immédiats. Pas de cyanose, ni d'ictère. Nourri 4 mois au sein. Premières dents à 14 mois, premiers pas à 27 mois, premiers mots à 1 an.

Dès la naissance, l'enfant a paru anormal : trop calme, endormi, hypotrophique et surtout constipé. Vers 2 mois, il reçoit peu de temps de la thyroxine. A 2 ans, devant le retard de l'enfant, les parents le montrent au P<sup>r</sup> Jeune qui prescrit de l'E.T. Mais ce traitement n'est suivi qu'à peine 6 mois.

*L'enfant est hospitalisé* en mars 1955 dans le service du P<sup>r</sup> Jeune. Il a 4 ans d'âge chronologique, 2 ans d'âge statural, 6 mois d'âge osseux. L'aspect clinique évoque nettement l'hypothyroïdie : faciès lunnire et infiltré, macroglossie, voix rauque, nanisme dysharmonieux. Dysgénésie des noyaux du genou, ostéopétrose à minima de tout le squelette. Malgré un comportement puéril, l'âge mental au B. M. atteint 4 ans.

*Le bilan* : Cholestérol 3 g 25. L'E.E.G. montre un ralentissement diffus. Le radio-iode : fixation dans la région cervicale de 3,7 % de la dose à la 24<sup>e</sup> heure. Radio-activité par litre de sérum = 5,2 %. Fraction protéique : 4 % à la 24<sup>e</sup> heure, 25 % à la 48<sup>e</sup> heure. P.B.I. = 10,4 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Donc, myxœdème congénital.

*Traitement et évolution* : Le traitement correct a donc débuté à 4 ans seulement (10 à 15 cg d'E. T.). Au bout de 5 ans d'un traitement bien supporté, il persiste un retard physique d'un an. On est surpris qu'avec la dose reçue l'âge osseux reste aussi en retard (6 ans au lieu de 9). Le développement intellectuel a d'abord été très stationnaire, ce qui a donné un Q. I. de 72 à 7 ans, puis progrès sensibles et continus. Le Q. I. = 78 à 8 ans. Il travaille difficilement, mais la mémoire est bonne. C'est pourquoi on essaie d'associer en janvier 1960, 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> à 15 cg d'E. T. Ce traitement est mal toléré (énervement, insomnie...). Un mois après, l'essai de 20 cg d'E. T. seul provoque une intolérance encore plus grande (colères, énurésie). Tout traitement est arrêté. la rechute est franche, en quelques semaines. Le résultat de D.L.-T<sub>3</sub> est difficile à juger. Mais l'on constate deux mois après son arrêt que l'âge osseux est passé à 9 ans, et que l'enfant a pris 6 cm. Sur le plan pratique D.L.-T<sub>3</sub> a été un échec en raison de son intolérance. Il est à noter que les mois suivants l'enfant n'a pas supporté de doses élevées d'E. T. (supérieure à 5 cg) en raison d'un comportement toujours agité et coléreux. Pas de progrès intellectuels.

*En conclusion* : Myxœdème important manifesté dès la naissance, insuffisamment traité jusqu'à 4 ans. La reprise tardive d'une thérapeutique correcte a permis un développement physique inférieur à l'âge. Le niveau intellectuel ne s'est pas modifié et reste médiocre. La D.L.-T<sub>3</sub> a été mal tolérée.

## OBSERVATION 42

(Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> JEUNE (Pu. 768)

FIL... Danièle, née le 22 novembre 1947 à Lyon.

*Antécédents familiaux* : Goitre chez la grand-mère maternelle, rien d'autre dans la famille.

*Antécédents personnels* : néphropathie gravidique sans accidents pendant la grossesse. Accouchement rapide, siège, à 8 mois. P. N. = 1 780 g. Cris immédiats, pas d'ictère. Allaitement artificiel.

Développement : sourit à 1 mois. Première dent et premiers mots à 9 mois. Marche à 16 mois.

*Le début apparent* : Depuis la naissance, l'enfant est constipée, pâle, anorexique. Le retard de taille a été noté au moins depuis l'âge de 3 ans. Vers 5 ans, le tableau se complète. *À l'entrée* dans le service, en décembre 1955, elle a 8 ans. À l'examen : apathie, constipation, anorexie. Retard de taille important (âge statural 5 ans 1/2), mais morphologie harmonieuse. L'âge osseux = 6 ans. Le développement psychique est bon. Âge mental supérieur à 7 ans. On note seulement une lenteur d'idéation.

*Bilan* : Cholestérol = 2 g 10. Radio-iode : le radio-iode surprend un peu : fixation faible de 15 % à la 24<sup>e</sup> heure. P. B. I. = 4,7 microgrammes, si bien qu'il est refait après T.S.H. (et arrêt du traitement), 4 mois après : la fixation n'est que de 6,8 % à la 24<sup>e</sup> heure. P.B.I. = 5,6 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Donc diagnostic d'erreur d'hormonogénèse.

*Traitement et évolution* : le traitement débute en janvier 1955, puis arrêté au bout de 2 mois pour bilan. La tolérance est médiocre, mais l'enfant a pris 3 cm.

Reprise de l'extrait (associé 2 ans au Cortancyl), bien supporté cette fois. Pendant 4 ans l'enfant en a pris 5 à 10 cg. Elle a pris 20 cm (garde un retard de taille de 2 ans environ). L'âge osseux a le même retard, l'âge mental a progressé (niveau de 9 ans environ à 11 ans, soit Q. I. = 84).

En décembre 1957, le *corps thyroïde* est nettement perçu. En mars 1959, l'enfant présente à nouveau une intolérance à l'E. T. : c'est pourquoi, en raison de l'étiologie également, l'enfant est mise à D.L.-T<sub>3</sub>. Tout d'abord 50 microgrammes. Après un mois de traitement, la mère trouve déjà des améliorations. Le tour de cou a diminué d'1 cm 1/2, la tolérance est bonne, l'âge osseux a progressé de plus d'un an en 6 mois de traitement. Mais l'enfant n'a pris que 1 cm. Le traitement est arrêté par la mère à l'occasion d'une diarrhée infectieuse.

Par la suite, avec 5 cg d'E. T., l'enfant a pris 15 cm en 2 ans 1/2. L'âge osseux s'est normalisé.

Le développement intellectuel est satisfaisant, retard scolaire de 1 an avec bon niveau. Il ne persiste qu'un retard de taille de 18 mois environ. À 14 ans, elle mesure 148,5 cm, mais la mère ne mesure que 1,53 m.

*Donc*, myxœdème dont le début s'est fait progressivement les premières années de la vie pour aboutir au tableau complet vers 5 ans. Le gros retard de taille en avait d'abord imposé pour une étiologie hypophysaire, le radio-iode imposant le vrai diagnostic. Le traitement thyroïdien a fait démarrer la croissance. Le développement intellectuel bon au départ, s'est maintenu. À noter une susceptibilité de l'enfant variable à E. T. avec épisodes d'intolérance marquée. D.L.-T<sub>3</sub> a été bien tolérée mais peu long-

temps poursuivie, et à notre avis à doses un peu faibles. Néanmoins, elle a eu le mérite d'être la forme d'opothérapie indispensable chez cette enfant à une période où elle ne tolérait pas l'E. T.

#### OBSERVATION 43 (C. M. I. F 3011)

DE P... Hélène, née le 18 décembre 1942, à Bamako (Soudan).

Diagnostic : Retard de puberté.

*Antécédents familiaux* : Mère puberté normale, taille 1,55 m. Famille maternelle normale. Père 1,80 m, hypertyroïdie probable (exophtalmie), nervosité. Dans l'ensemble, puberté tardive, familiale. Ni goitre, ni malformation. Une tante peut-être acromégale. Une cousine germaine, puberté à 18 ans.

*Antécédents pathologiques* : Hépatisme. A 8 ans, accident d'auto, perte cris immédiats, ictère physiologique léger. Nourrie au sein jusqu'à 6 mois, puis varié.

*Développement* : assise seule à 5 mois, marche seule à 13 mois, parle couramment à 2 ans 1/2.

*Antécédents pathologiques* : Hépatisme. A 8 ans, accident d'auto, perte de connaissance transitoire, fracture de l'humérus gauche.

*Début apparent* : C'est vers 10 ans que l'on note un retard scolaire surtout en calcul, un retard statural, une petite constipation, une peau sèche et pâle, l'enfant supporte particulièrement bien la chaleur.

L'enfant est adressée dans le service à l'âge de 15 ans 1/2 pour retard staturo-pubertaire, lenteur de l'idéation.

*A l'entrée*, pas de signe net d'hypothyroïdie, les mains sont froides, la peau ichtyosique. Le corps thyroïde est nettement perçu, un peu augmenté de volume. Signes de pré-puberté.

*Bilan* : petite anémie, Cholestérol à 2 g 10. Radio-iode, après T.S.H. : fixation de 50 % à la 24<sup>e</sup> heure. P.B.I. = 20,3 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. F.S.H. = 5 U-souris ; corticoïdes normaux.

Donc retard statural net, harmonieux, osseux plus discret (13 ans), pas de puberté, la notion de retard pubertaire familial, l'inventoriation négative amènent au diagnostic de retard staturo-pubertaire familial.

*Traitement et évolution* : En septembre 57, essai de traitement par les protéines iodées = petite amélioration. L'enfant travaillerait mieux en classe. Arrêt du traitement en janvier 1958. Dans le service, en fé-

vrier 1958, mise en route d'un traitement à D.L.-T<sub>3</sub> : 25 microgrammes, 10 jours par mois. Après 3 mois de ce traitement, aucune amélioration du développement physique et intellectuel, n'a pris que 1 cm 1/2. Du point de vue pubertaire, petite progression. Corps thyroïde nettement perçu. Travaille mal en classe. A noter un virage de cuti. Arrêt du traitement devant son échec.

Par la suite, amélioration progressive (cérébrostimuline et calcium). Ce n'est qu'à l'âge de 18 ans qu'apparaissent les règles, l'enfant ayant atteint la taille de 157 cm.

#### OBSERVATION 44

(Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> JEUNE (P 2444)

BOU... Jean, né le 5 février 1948, à Chambéry.

*Antécédents familiaux* : Hyperthyroïdie paternelle. Parents plutôt petits. Une sœur et un frère cadet normaux.

*Antécédents personnels* : Grossesse normale. Accouchement à terme, par le siège, difficile, ayant nécessité une longue réanimation. P. N. = 2 kg 500. Allaitement artificiel d'emblée.

Développement psycho-moteur apparemment normal jusqu'à 6 ans. Marche à 14 mois, première dent à 8 mois, premiers mots à 18 mois.

*Début apparent* : Les parents remarquent une lenteur conditionnant un retard scolaire progressif ; vers 6 ans cela est net, de plus boiterie légère, frilosité, anorexie. L'enfant grandit moins vite.

*L'enfant est hospitalisé le 29 août 1960 à l'âge de 12 ans et demi.* A l'examen, pâleur jaunâtre, grosse langue, signe de la queue du sourcil, morphologie de 6 ans. Le corps thyroïde n'est pas perçu. Retard de taille (123 cm = 8 ans). Poids de 9 ans. L'âge osseux moyen est de 8 à 9 ans. L'âge mental est satisfaisant (Q. I. = 93).

*Bilan* : Cholestérol à 2 g. E.E.G. à peine immature.

Le radio-iode :

1° Simple : résultats normaux de la fixation (35 % à la 24<sup>e</sup> heure), et de l'indice hormonal élevé (0,49), contrastant avec le chiffre bas de P.B.I. (2,2 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum) ;

2° Après T.S.H. : stimulation très nette : fixation de 59 % à la 24<sup>e</sup> heure. P.B.I. = 11,3 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum ; mais paradoxalement, l'indice hormonal passe à 0,19. La cartographie montre

une thyroïde de petite taille assez haut située, sans être franchement ectopique. Donc myxœdème par synthèse anormale et thyroïde intermédiaire.

*Traitement et évolution* : En 1956, sur la seule clinique, le diagnostic de myxœdème est porté. L'enfant a eu de l'extrait thyroïdien en cures discontinues. Il a pris dix centimètres en 2 ans.

En novembre 1959, D.L.-T<sub>3</sub> est essayée, mais intolérance, nervosité, fièvre. En mai 1960, n'a pris que deux centimètres en sept mois. Essai de thyroïde lyophilisée : mauvais résultats, car dose insuffisante. L'enfant garde un retard staturo-pondéral et osseux. Le développement intellectuel est satisfaisant. L'enfant est alors remis à 50 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub>. La tolérance est alors bonne.

*En conclusion* : Myxœdème par erreur de l'hormonogénèse à début relativement tardif, d'intensité modérée. Les divers traitements n'ont pas empêché un retard du développement physique. Le développement intellectuel est bon. La D.L.-T<sub>3</sub> a d'abord été mal tolérée puis bien. Elle n'a pas donné de résultat supérieur.

## OBSERVATION 45

(Due à l'obligeance du P<sup>r</sup> JEUNE (M 2111))

BAR... Catherine, née le 20 août 1957, à Agnin (Isère).

*Antécédents familiaux* : Du côté maternel goitre diffus sans signes fonctionnels. La famille paternelle est originaire de la Corrèze. Une grand-tante et une tante paternelles porteuses d'un goitre avec petits signes nerveux. Le père est porteur d'un gros goitre plongeant sans signes fonctionnels. Maigreur familiale. Deux sœurs en bonne santé.

*Antécédents personnels* : Grossesse un peu troublée par vomissements et albuminurie. Accouchement normal, cris immédiats. P. N. = 3 kg 600.

*Le début apparent* : dès la naissance l'enfant présente une cyanose péribuccale, un ictère précoce prolongé de 15 jours au moins, une apathie. Elle tête mal et dort continuellement. En même temps la mère note une macroglossie. Dès les premiers mois, le tableau se complète : les troubles de l'alimentation augmentent, la langue grossit, en même temps qu'apparaît un retard psycho-moteur. A 2 mois, grippe et la mère constate une hypothermie à 36°.

*L'enfant est hospitalisée le 19 décembre 1957* à l'occasion d'une déshydratation sévère. Elle a 4 mois, pèse 200 g de plus qu'à la naissance, elle mesure 51 cm (inférieur à 15 jours). L'aspect est typique du myxœ-

dème congénital avec son faciès bouffi, une macroglossie énorme, une peau sèche et froide, une hypothermie à 36°, des troubles vaso-moteurs périphériques, une malformation du lobule de l'oreille. Retard osseux : pas de point épiphysaire tibial ni fémoral. Le développement psycho-moteur est difficile à apprécier, mais est sûrement en retard : ne sourit pas, tient mal sa tête. Creux sus-sternal.

*Le bilan* : Anémie. E.E.G. normal. Cholestérol = 2g 75. Le radio-iodé : fixation de 3 % de la dose à la 24<sup>e</sup> heure. Radio-activité par litre de sérum : 11,4 à la 24<sup>e</sup> heure dont 27 % de fraction protéique. P. B. I. = 4 microgrammes pour 100 cm<sup>3</sup> de sérum. Donc confirmation biologique du myxoédème congénital.

*Traitement et évolution* : Le traitement débute par D.L.-T<sub>3</sub> le 24 décembre 1957 (25, 50, puis à nouveau 25 microgrammes par 24 heures). L'enfant s'éveille, mais pas de changement de l'aspect général. On adjoint de la thyroïde lyophilisée le 11 janvier 1958. Puis on la continue seule (10 à 15 cg). L'enfant s'est transformée. Après deux mois, apparition du point fémoral inférieur et cuboïdien. Et démarrage de la croissance et du développement intellectuel. En novembre 1958, l'enfant va bien, mais garde encore un retard de taille de 4 mois et un net retard intellectuel : On passe à l'E. T. (7 cg 5). En 3 ans de ce traitement bien supporté qui a fait disparaître rapidement les signes d'hypothyroïdie, l'enfant a pris 26 cm (à 4 ans 3 mois la taille est normale, mais depuis 6 mois seulement). Elle a fait des progrès mais garde un retard intellectuel. Début de la marche avec appui à 22 mois. Premiers mots à 15 mois, puis palier. L'âge osseux est un petit peu en avance car à 3 ans 9 mois il est de 4 à 5 ans. Mais l'enfant garde une constipation, un strabisme, une hernie ombilicale, un faciès marqué. C'est pourquoi le traitement est modifié : 5 cg d'E. T. auquel on adjoint 25 microgrammes de D.L.-T<sub>3</sub> en novembre 1961. En 6 mois 1/2 d'un traitement très bien toléré, l'enfant a pris 3 cm et 2 kg. Mais surtout elle s'est transformée : le faciès est parfaitement normal ; la constipation a disparu, l'appétit est excellent, le caractère aussi. L'enfant est propre jour et nuit. Le développement intellectuel s'est accéléré. Elle s'amuse avec les autres enfants et tient une petite conversation et elle dessine. En juin 1962, à 4 ans 10 mois, la taille est normale, l'aspect et le comportement également. Le corps thyroïde n'a jamais été perçu.

*En conclusion* : Myxoédème congénital précoce et intense traité précocement dès l'âge de 4 mois par l'E. T., celui-ci n'ayant pu corriger tous les signes cliniques bien que la taille soit normalisée. L'adjonction de D.L.-T<sub>3</sub> a été nettement bénéfique. Le résultat obtenu nettement meilleur.

## CHAPITRE III

### L'ETUDE DES OBSERVATIONS

#### RESULTATS OBTENUS

Nous allons examiner chacun des 3 lots de nos observations et rapporter les résultats en fonction du diagnostic d'une part et d'autre part en fonction du traitement selon qu'il ait été simple (D.L.-T<sub>3</sub> seule) ou associée avec l'extrait thyroïdien.

#### I. — RESULTATS DU TRAITEMENT SIMPLE

Nous avons recueilli 9 observations d'enfants traités uniquement et d'emblée à la D.L.-T<sub>3</sub>, se répartissant comme suit :

6 erreurs d'hormonogénèse : obs. 1, 3, 4, 5, 6, 10.

1 myxœdème congénital : obs. 15.

5 divers : obs. 34, 35, 38, 39, 43.

a) DANS LE PREMIER LOT, LE PLUS IMPORTANT. Nous avons donc des myxœdèmes par erreur d'hormonogénèse tous confirmés par l'épreuve au radio-iode. Nous avons eu un échec, obs. 5, qui sera revu dans un chapitre ultérieur, de même que le problème de la tolérance qui sera abordé plus loin.

*Il nous reste 5 observations :*

— *observation 1 : myxœdème dont le diagnostic et le traite-*

ment précoces à 2 mois 1/2, d'emblée à D.L.-T<sub>3</sub> a donné d'excellents résultats à des doses moyennes ;

— *observations 3 et 4* : deux sœurs présentant également un myxœdème par erreur d'hormonogénèse, traitées uniquement par D.L.-T<sub>3</sub>. Le diagnostic a été fait réciproquement à 5 et 21 mois. Le résultat est excellent chez la première, satisfaisant et moins bon chez la seconde. Il faut noter qu'ici entre en jeu l'introduction plus tardive de la thérapeutique ;

— *observation 6* : vue tardivement à 2 ans pour dysmorphisme et retard de taille. Le radio-iode fait le diagnostic. L'enfant est mis d'emblée à D.L.-T<sub>3</sub> : gros progrès sur le développement staturo-pondéral et intellectuel mais l'étude de la triple courbe du développement montre qu'elle reste en deçà de la normale. L'influence est plus discrète sur le dysmorphisme. A noter une tolérance moyenne. Donc résultat assez moyen ;

— *observation 10* : enfant vu à 11 mois pour un goitre. Le diagnostic est fait par la biologie. L'emploi de D.L.-T<sub>3</sub> a donné un résultat satisfaisant, mais la tolérance limite à la dose efficace le fait abandonner.

*Nous allons reprendre plus en détail l'effet de la thérapeutique sur les signes cliniques et biologiques :*

#### — LES SIGNES CLINIQUES :

L'action de la D.L.-T<sub>3</sub> sur les signes d'hypothyroïdie a été dans tous les cas certaine et rapide, action plus ou moins marquée sur certains d'entre eux : *action nette sur la constipation* toujours présente, avec régularisation des selles qui deviennent journalières dans tous les cas. Disparition de l'*apathie* et de la somnolence (3 et 6). Amélioration du *faciès* très nette dans les cas 3 et 4, plus discrète dans l'observation 6 où s'associe un dysmorphisme important et plusieurs malformations. Persistance cependant d'un hypertélorisme plus ou moins discret mais noté dans tous les cas. Il faut remarquer que ce stigmate du myxœdème est l'un des plus longtemps persistant. La *macroglossie* a chaque fois régressé quand elle existait, rapidement mais de façon progressive (3 et 4). Reprise de l'appétit très nette dans deux observations, peu d'influence dans l'observation 6.

Action très satisfaisante et qui nous semble intéressante car nette, rapide, importante, est celle de D.L.-T3 *sur le goître*. Dans les observations 1, 3, 4, 6 l'augmentation anormale du corps thyroïde a régressé de façon manifeste dès l'introduction du traitement. Cette régression progressive a débuté dès les premiers jours du traitement, a pu être enregistrée dès le 1<sup>er</sup> mois. Elle a été obtenue totale en 6 mois environ, et s'est maintenue par la suite. Ceci, sauf pour l'observation 6 où il a fallu attendre le 6<sup>e</sup> mois pour noter une diminution nette du corps thyroïde, mais qui dans ce cas a été très rapide en un mois environ. Le résultat final, étant donc très similaire.

— *La dentition* dans nos observations 1, 3, 4, de jeunes enfants a été déclenchée ou normalisée par le traitement, aboutissant à un développement dentaire considéré comme normal.

— L'influence sur les phanères est par contre moins marquée.

— Les troubles vaso-moteurs, périphériques ont été toujours favorablement influencés : disparition de la froideur et de la cyanose des extrémités.

— *L'hypothermie* souvent notée s'est très rapidement corrigée.

— De même, la *tension artérielle* un peu abaissée et les *pouls* difficiles à percevoir, se sont rapidement normalisés.

— *La croissance pondérale et staturale*, générale et segmentaire a repris de façon nette, pour aboutir dans les observations 1 et 4 à une morphologie et une taille normale ; une très grosse amélioration dans les observations 4 et 6. Dans l'observation 6 la courbe de taille reste en deçà de la normale bien que la croissance soit régulière et le dysmorphisme persiste en grande partie.

— *Les troubles du caractère* se sont rapidement amendés sauf l'enfant 3 qui reste coléreuse.

— *Le développement intellectuel* a dans tous les cas été très net, mais pour donner des résultats finals inégaux :

Observations 1 et 3 : enfants considérés comme normaux.

Observation 4 garde un petit retard psycho-moteur, mais enfant encore jeune.

Observation 6 : amélioration très nette du langage, gros progrès réalisés sur le plan intellectuel, mais l'enfant reste retardé.

Observation 10 : développement psycho-moteur sensiblement normal.

Donc 3 enfants normaux, un retardé, un enfant à suivre (trop jeune pour conclure).

— *Puberté* : elle s'est effectuée normalement dans l'observation 6.

*Dans l'ensemble, l'amélioration apportée par le traitement a toujours été constatée de façon nette dès les premiers jours : au 4<sup>e</sup> jour dans l'observation 1, au 6<sup>e</sup> jour dans l'observation 4, dans les dix premiers jours dans les autres observations.*

#### — LES SIGNES BIOLOGIQUES :

Le taux de cholestérol en général peu élevé a rapidement été normalisé, de même l'anémie.

L'E. E. G. dans l'observation 3 : augmentation de l'amplitude d'un tracé antérieur un peu ralenti.

L'âge osseux : bons résultats dans l'ensemble avec même une légère avance dans l'observation 1.

b) NOUS N'AVONS QU'UNE OBSERVATION D'ENFANT PRÉSENTANT UN MYXŒDÈME CONGÉNITAL, traité par D.L.-T<sub>3</sub> (15). Il s'agissait d'un enfant de 4 mois présentant le tableau complet et typique du myxœdème athyréotique grave, avec gros cœur et anomalie à l'É. C. G. ayant fait discuter une atteinte cardiaque myxœdémateuse. La gravité de l'état avait incité à la mise en route d'un traitement intra-veineux de D.L.-T<sub>3</sub> : l'amélioration avait été impressionnante portant surtout sur la recoloration de la peau et des muqueuses, la disparition de la cyanose, la normalisation du pouls et de l'aspect général. Ce résultat n'est guère probant car l'enfant est mort d'une fausse route alimentaire quelques jours après.

Nous n'avons donc pas l'expérience de la D.L.-T<sub>3</sub> seule dans le myxœdème congénital.

#### c) DIVERS :

Toutes nos observations de divers peuvent être examinées ici car toutes les 5 ont en fait eu des traitements à la D.L.-T<sub>3</sub> seule.

— *Les observations 34 et 35 se ressemblent. Dans ces deux cas le diagnostic d'hypothyroïdie ayant été évoqué devant la clinique :*

*observation 34 : dysmorphie cranio-faciale avec retard psycho-moteur et statural. Radio-iode d'interprétation difficile ;*

*observation 35 : ictère, macroglossie, infiltration des téguments, anémie, radio-iode normal.*

On a cependant pratiqué une épreuve thérapeutique à la D.L.-T<sub>3</sub> à doses moyennes. L'échec du traitement a été un argument valable pour réfuter complètement le diagnostic d'hypothyroïdie.

— *Les deux observations 38 et 39 sont des myxœdèmes hypophysaires.* Bien que ces deux enfants aient reçu respectivement à l'âge de 4 et 2 ans un traitement par protéines iodées et extrait thyroïdien, peu longtemps poursuivi, et que la D.L.-T<sub>3</sub> seule n'ait été que secondaire, nous les étudierons également ici pour la clarté de l'exposé.

Cette nouvelle thérapeutique a permis dans les deux cas un développement physique régulier bien que l'on observe un retard de taille persistant autour de 2 ans. Le développement intellectuel étant moyen, malgré de gros progrès dans le premier cas, satisfaisant dans le second cas.

Au total, la D.L.-T<sub>3</sub> a donné des résultats très satisfaisants. Nous regrettons de n'avoir que deux observations de ce type de myxœdème, car ce petit nombre ne nous autorise pas à tirer des conclusions générales. Néanmoins le succès que nous avons obtenu vaut d'être noté. Il incitera peut-être d'autres essais dans ce sens. Dans ces deux cas particuliers, notons enfin la supériorité de ce traitement sur les précédents, et cela n'est pas négligeable.

— *La dernière observation de ce groupe est le n° 43 : c'est une enfant qui présentait un retard pubertaire. Aucune étiologie n'a pu être mise en évidence, malgré un bilan biologique poussé. Le traitement entrepris avec D.L.-T<sub>3</sub> seule et d'emblée n'a donné aucun résultat après trois mois. On l'arrête devant son échec.*

La puberté survenue spontanément à 18 ans confirme le diagnostic de retard pubertaire simple à caractère familial.

Il ne peut être question de tirer de ces observations des *conclusions* formelles, mais l'on opposera les observations 34, 35, 43 aux deux autres 38, 39. Si dans les premières D.L.-T<sub>3</sub> a eu son petit rôle d'épreuve thérapeutique, il n'en a pas moins été un échec, dans nos seules observations d'enfants ne présentant pas en fait d'hypothyroïdie biologique; dans les secondes le résultat a été plus que valable.

#### d) DANS LA LITTÉRATURE :

Nous avons trouvé peu de travaux consacrés à l'étude du myxœdème par erreur d'hormonogénèse, traité par D.L.-T<sub>3</sub> seule. Cependant la notion des bons résultats obtenus est actuellement admise. Si les travaux cliniques sur T<sub>3</sub> furent nombreux (3, 13, 17, 22, 44, 78, 98, 103, 113, 139, 160, 172, 190, 191, 201, 204, 222, 266, 271, 298, 299), les travaux sur D.L.-T<sub>3</sub> à notre connaissance sont succincts.

Après les travaux de DE GENNES, DELTOUR et collaborateurs (60, 69, 108), PITT-RIVERS et TROTTER (122), H. JOLY dans sa thèse (152) qui étudièrent cette nouvelle hormone dans le myxœdème de l'adulte, LELONG publie ses premiers essais chez l'enfant : dans 3 observations de myxœdème par erreur d'hormonogénèse, D.L.-T<sub>3</sub> donne des résultats comparables à ceux de l'extrait thyroïdien (157). Puis d'autres auteurs confirment ces notions (8, 97, 307).

De même dans le myxœdème hypoplasique, il y a eu peu d'observations faisant état d'un traitement d'emblée par D.L.-T<sub>3</sub>. Signalons la publication récente de TURPIN qui conclut que la D.L.-T<sub>3</sub> paraît le traitement le plus efficace dans les premiers mois de la vie, à doses élevées (300).

Dans la majorité des observations ayant comporté un traitement avec D.L.-T<sub>3</sub>, celle-ci n'a en fait été que secondaire ou associée. Ce type de traitement a été également celui de la majorité de nos observations. Nous allons les étudier un peu en détail.

## II. — RESULTATS DU TRAITEMENT MIXTE

Ces traitements ont été conduits de façons diverses. Soit, chez un petit malade ayant déjà été traité, il y a eu introduction de D.L.-T<sub>3</sub> seule ou associée. Soit le traitement a été d'emblée associé, soit enfin après D.L.-T<sub>3</sub> seule, association secondaire avec l'extrait thyroïdien.

Les délais d'observations, donc de traitement, sont variables, souvent de plusieurs années. Les associations secondaires ont été faites souvent après des années de traitement. La durée d'étude de l'action de D.L.-T<sub>3</sub> a toujours dépassé 3 mois, bien plus souvent supérieure à une année.

1° NOUS POUVONS ESSAYER UNE CLASSIFICATION selon le diagnostic et le type de traitement :

A. — 9 erreurs d'hormonogénèse :

7 cas où D.L.-T<sub>3</sub> a été employée secondairement seule (2, 7, 8, 9, 11, 42, 44) ;

2 cas où D.L.-T<sub>3</sub> a été secondairement associée (12, 23). Mais dans trois des premiers cas, D.L.-T<sub>3</sub> a été ensuite associée (5, 2, 7).

Globalement, dans la première forme de traitement, nous avons eu : 4 bons résultats dus au changement de thérapeutique (2, 7, 9, 11) un cas où ce changement a donné des résultats identiques (42), 2 cas où l'extrait avait mieux marché que D.L.-T<sub>3</sub> (8, 44).

Dans les observations de traitement secondairement mixtes, 4 bons résultats (2, 5, 7, 23) contre un seul échec (12). A noter que l'observation 5 considérée comme un échec de D.L.-T<sub>3</sub> seule d'emblée a bien réagi à l'association.

B. — 25 myxœdèmes congénitaux.

Résultats globaux : traités soit d'emblée association de D.L.-T<sub>3</sub> et d'extrait thyroïdien : 4 cas ayant donné deux bons

résultats (14, 16), mais deux enfants sont morts rapidement (36, 37).

*Soit D.L.-T<sub>3</sub> a été utilisée secondairement seule* : 2 fois le résultat obtenu a été meilleur (25, 28), un résultat moyen (32).

*Soit association secondaire* qui a donné des résultats très satisfaisants car meilleurs dans 15 cas (13, 17 à 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 40, 45) qui n'a déçu que deux fois (27, 41), mais nous le reverrons, la tolérance n'a pas été bonne.

Ces chiffres sont déjà parlants, semble-t-il, mais nous allons essayer de dégager plus particulièrement l'intérêt de D.L.-T<sub>3</sub>.

2° Nous allons tout d'abord examiner LES RAISONS QUI ONT INCITÉ A L'EMPLOI DE D.L.-T<sub>3</sub>. Ce sont bien évidemment des insuffisances du traitement antérieur, quand il existait et c'est la majorité des cas, mais il y a eu parfois des raisons plus précises :

A. — *Dans les 9 observations de myxœdème par erreur d'hormonogénèse* :

— Insuffisance du traitement antérieur, soit qu'il ait été fantaisiste, mal suivi ou correct (7, 8, 9). Echec de D.L.-T<sub>3</sub> (5) ou de l'extrait (2) ;

— retard de taille (7) ;

— association à une hypertrophie du corps thyroïde (5, 8, 9, 23) ;

— intolérance relative à l'extrait (2, 11, 42, 44) ;

— retard intellectuel (7, 8, 9, 12).

B. — *Dans les observations de myxœdème congénital* les raisons qui ont influencé sur le choix de la thérapeutique sont multiples, personnelles autant que le sont le choix et la conduite d'un traitement. Néanmoins il semble que l'on puisse objectivement mettre en avant les motifs suivants : dans la majorité des cas il s'est agi d'enfants déjà traités antérieurement, souvent depuis longtemps, par nous ou ayant reçu des traitements divers avant d'être vus à la clinique médicale infantile.

— Chez ces enfants *la thérapeutique ne s'est pas montrée satisfaisante* sur tous les plans, car mal équilibrée ou mal suivie.

— Avec souvent *la difficulté de trouver la dose efficace*, en raison de la tolérance limite et parfois irrégulière chez le même malade, à l'opothérapie. (18, 23, 27, 32). Dans 7 observations il s'est agi d'*intolérances nettes* soit aux extraits thyroïdiens (18, 19, 21, 27, 28, 30, 31), soit aux protéines iodées (25).

— Ailleurs un traitement assez bien toléré et bien conduit a donné des résultats relativement *insuffisants* (18, 13, 14, 17, 21, 24).

— Nous y rapprochons d'autres enfants pour lesquels *l'amélioration a été dissociée* avec persistance de signes fonctionnels périphériques, soit *constipation* (17, 21, 25, 26, 32, 45), soit *hypothermie franche* (14), soit signes d'*hypothyroïdie persistants* (13, 17, 29, 45).

— Enfin dans de nombreuses observations *le retard intellectuel*, les troubles du caractère, le retard moteur ou de la parole, ont été des éléments de plus en faveur d'un changement de traitement, qui a presque été toujours associé.

— Une observation, où la constatation d'un *goitre secondaire*, malgré le diagnostic de myxœdème hypoplasique a fait introduire la D.L.-T<sub>3</sub> aussi bien dans un but thérapeutique que diagnostique. Celui-ci a du reste été redressé par la suite. Il s'agissait bien d'un myxœdème par erreur d'hormonogénèse.

— Dans quelques cas les *motifs* qui ont incité à employer D.L.-T<sub>3</sub> furent *plus accessoires* ou *plus impérieux* mais, très précis : la *gravité de l'état clinique* chez 3 de nos enfants (15, 16, 20) ont incité à un traitement mixte. Il est à noter que dans deux cas (15 et 16) la possibilité d'utiliser la voie intraveineuse a été très appréciable.

— Dans deux observations (14 et 22), c'est à titre de *traitement d'attaque* d'un myxœdème intense chez de jeunes enfants que D.L.-T<sub>3</sub> a été utilisée d'emblée associée.

Nous ne voulons pas exposer ici en quelque sorte les indications de D.L.-T<sub>3</sub>, mais tenons à préciser dans quelles conditions les traitements ont été entrepris.

### 3° LES RÉSULTATS DE CES TRAITEMENTS.

Comme dans toute appréciation de la clinique, il faudra faire confiance à l'observateur. Dans nos observations le facteur personnel est éliminé au maximum car la même personne a été cet observateur dans la presque totalité des cas. L'appréciation de l'intensité du myxoedème en cause ou du résultat du traitement pourra paraître parfois imprécise : c'est l'aléa de l'expression clinique dans le degré. Dans nos observations, nous avons essayé d'être détaillé et avons noté l'état clinique toujours comparativement à un état antérieur : car il est toujours difficile de juger du résultat d'un traitement mixte. Dans nos observations il s'est toujours agi (bien entendu en ce qui concerne les traitements prescrits et suivis à la clinique médicale infantile) de traitements antérieurs constitués par l'extrait thyroïdien seul. Nous lui avons soit substitué D.L.-T<sub>3</sub>, soit adjoint cette même médication. Dès lors la comparaison devient possible et c'est sur elle que reposent nos observations.

Il n'est pas question de reprendre tous les signes cliniques et biologiques et de considérer leur évolution. Les raisons mêmes qui ont été à l'origine de l'introduction de D.L.-T<sub>3</sub> vont guider l'exposé de nos observations, en excluant le problème de la tolérance qui sera revu plus loin.

*Il nous semble important d'insister sur la dissociation que l'on obtient sur le plan clinique entre l'action propre de D.L.-T<sub>3</sub> et celle de l'extrait thyroïdien. L'intérêt de l'association de ces deux produits ressort immédiatement du nombre de succès que nous avons obtenu chez nos malades traités ainsi.*

a) *Le bénéfice propre de D.L.-T<sub>3</sub> sur plusieurs signes périphériques va être revu en détail. Nous les aborderons selon leur degré d'importance :*

— *La constipation* : très nette amélioration dans les cas où la constipation persistait malgré le traitement hormonal correct (17, 21, 25, 26, 32, 45). Normalisation des selles qui étaient plus ou moins irrégulières et dures dans la majorité des cas. Une seule observation dans laquelle la constipation persiste plus nettement qu'avec l'extrait thyroïdien (7). L'association a, dans

ce cas, été supérieure à chacune des deux thérapeutiques. Une observation où l'extrait et D.L.-T<sub>3</sub> n'ont pas corrigé, l'un plus que l'autre, totalement la constipation (33).

Interférence du mégacôlon sur l'importance et la persistance de la constipation.

— *L'appétit* : a été très souvent amélioré. Sans qu'il s'agisse d'anorexie vraie, nous étions en présence d'enfants mangeant mal, avec *prise de poids* difficile. Les parents ont signalé très souvent leur contentement de voir grâce à D.L.-T<sub>3</sub>, leur enfant reprendre un bon appétit (surtout 9, 13, 18, 22, 24) et corrélativement du poids (très net dans l'observation 13).

— *Les troubles périphériques vaso-moteurs* et surtout le refroidissement des extrémités : amélioration très souvent notée.

— *L'hypothermie* : dans 3 cas (14, 20, 26) une température en deçà de 36°, persistant malgré l'extrait thyroïdien a été normalisée rapidement et de façon assez spectaculaire.

— *Plus difficile à apprécier*, mais cependant très souvent notée et qui doit être retenue est l'amélioration du *comportement*. Peut-être est-ce le reflet d'une meilleure tolérance, mais nous croyons qu'il y a plus. Ceci est particulièrement net dans plusieurs observations où l'on a comparé les effets respectifs de D.L.-T<sub>3</sub> et de l'extrait, employés alternativement. L'enfant est plus sociable, moins craintif, plus calme, moins coléreux, plus adroit, amélioration du langage, et éveil de l'intérêt au monde extérieur. Tous ces points particuliers nous ont semblé être redevables à l'adjonction de D.L.-T<sub>3</sub> et plus spécialement dans les observations 7, 9, 24, 28, 40, 29, 17.

— *L'action sur le corps thyroïde*, bien entendu dans les seules observations de traitements mixtes chez des enfants présentant une erreur de l'hormonogénèse, se retrouve, nette, comparable à celle que nous avons observée quand D.L.-T<sub>3</sub> était employée (5, 9, 42 et 23).

— *Il nous reste à parler de cas plus isolés où D.L.-T<sub>3</sub> a influencé nettement certains signes que l'on peut retenir :*

— Une observations (30) où l'*apathie* et la *somnolence* persistantes ont bien réagi à D.L.-T<sub>3</sub>.

— trois observations (24, 30 et 45) où l'on assiste à une normalisation d'un *faciès* encore évocateur.

— deux observations (25 et 30), où nous avons noté une influence nette sur la *macroglossie* : la grosse langue ayant repris un volume normal alors que l'extrait thyroïdien ne l'avait pas ou pas encore obtenu.

— trois observations (17, 19 et 25) où la *morphologie* après l'introduction de D.L.-T<sub>3</sub> a tendu vers un aspect plus normal.

— Plusieurs observations (9, 13, 14, 15, 24, 26, 30, 31, 45) où l'ensemble des signes cliniques dits d'*hypothyroïdie*, a nettement diminué après modification de la thérapeutique.

— Une observation (23) où la D.L.-T<sub>3</sub> intraveineuse a eu une action spectaculaire et très rapide sur la *poussée aiguë de myxœdème*, avec accidents laryngés dans les suites immédiates d'une biopsie du corps thyroïde.

— Dans l'ensemble on peut noter le peu d'influence de D.L.-T<sub>3</sub> sur la sécheresse de la peau et la trophicité des phanères. Evidemment, la difficulté d'en juger est augmentée par le fait que l'extrait thyroïdien a déjà, dans la majorité des cas, obtenu un résultat satisfaisant, avant l'emploi de D.L.-T<sub>3</sub>.

b) *Considérons le triple développement physique osseux et intellectuel*, nous voyons ce que D.L.-T<sub>3</sub> y apporte.

— *La croissance*. Nous savons déjà que D.L.-T<sub>3</sub> donne de bons résultats sur le développement physique de l'enfant myxœdémateux de même que l'extrait thyroïdien. Il est difficile de faire la part exacte de chacun dans le traitement associé. Mais il a été noté plusieurs fois une reprise de la croissance (coïncidence ou effet propre de D.L.-T<sub>3</sub>), lors de son introduction (7, 17, 26, 30, 38, 39). Ici cette adjonction a pu n'être que l'expression d'une dose plus forte car mieux tolérée, bien que cela ne soit pas très évident.

— *L'âge osseux*. Ce qui vient d'être dit se retrouve ici. On sait que la maturation osseuse est rapidement influencée par la thérapeutique hormonale et presque toujours l'extrait thyroïdien avait apporté une normalisation. L'adjonction de D.L.-T<sub>3</sub> ne faisant que poursuivre son effet. Dans quelques cas on a même

abouti à une avance légère de l'âge osseux relative et absolue. Dans l'observation 42 bien que D.L.-T3 n'ait pas été longtemps poursuivie en raison d'une tolérance moyenne, sa substitution à l'extrait a coïncidé à une normalisation d'un âge osseux nettement en retard.

— *Le développement intellectuel.* Il pose le problème d'interprétation le plus délicat. Dans plusieurs de nos observations, l'introduction de D.L.-T3 a été suivie d'une amélioration suffisamment nette pour être notée (9, 18, 24, 26, 32, 38, 40). Mais cette amélioration n'a pas été toujours testée (BOREL MAISONNY, pour les enfants en bas âge, BINET SIMON pour les plus grands). Car même dans l'interprétation de ces tests intervient un facteur personnel, et l'on ne peut pas toujours arguer d'une différence de quotient intellectuel minime. Nous avons surtout tenu compte de la comparaison du rendement intellectuel présenté par ces enfants, avant ou après le traitement par D.L.-T3. Il est possible que l'amélioration du caractère, du comportement et de la sociabilité ait été à la base de ce qui nous a semblé un meilleur développement intellectuel. De même il est vraisemblable que la meilleure tolérance du traitement mixte ait favorablement influencé la nervosité, l'instabilité si importante chez ces petits malades. Quoi qu'il en soit il est extrêmement difficile de faire la part de ce qui revient à l'extrait ou à D.L.-T3. Il est certain que l'association des deux nous semble bien plus favorable. Il ne faut cependant pas nous leurrer en espérant des résultats secondaires éblouissants, d'un débile vouloir faire un enfant normal. A notre avis il y a des facteurs tout aussi importants sinon plus parfois, intervenant dans le développement intellectuel du myxœdémateux (étiologie, âge du début, l'intensité, la présence d'un résidu thyroïdien), comme l'a mis en évidence FRÉDÉRICH dans sa thèse. Ceci dépasse du reste le cadre de notre étude. Et si l'on veut s'en tenir au simple facteur-traitement, la précocité d'institution, l'adaptation restent très importantes. Le rôle de la D.L.-T3 intervenant surtout dans le cadre d'un traitement bien conduit, permettant par une action ou une association meilleure, un résultat supérieur.

SI NOUS VOULIONS COMPARER NOS RÉSULTATS à ceux trouvés dans la littérature : il a été fait peu d'études portant sur ce

sujet même. Les observations de malades traités par la L-triiodothyronine sont assez nombreuses et concluantes (citons l'étude de FIELDS portant sur 60 enfants atteints de myxœdème). Les observations d'enfants traités secondairement par D.L.-T<sub>3</sub> le sont beaucoup moins. Citons celles de LELONG, FRÉDÉRICH (n° 4), FRANÇOIS, M<sup>me</sup> JOLY (n° 1)... dont les résultats encourageants ont été supérieurs aux traitements antécédents. Mais nous ne pensons pas que l'accent ait été mis, ainsi que cela nous semble très intéressant, sur la dissociation de l'action périphérique de D.L.-T<sub>3</sub> par rapport à l'extrait thyroïdien. Dans chacun de leurs cas, il s'est posé le problème si fréquemment rencontré dans l'opothérapie thyroïdienne : celui de la tolérance et de l'efficacité.

### III. — ECHECS RENCONTRES AU COURS DE L'UTILISATION DE LA D.L.-T<sub>3</sub>

SI ON LES CONSIDÈRE DANS LEUR ENSEMBLE, on doit retenir 10 observations. Mais si on examine de plus près chacun de ces cas, on n'a rencontré en fait que peu d'échecs véritables, car :

— *Les observations n° 34, 35 et 43* sont le cas de 3 enfants qui ne présentent pas en fait d'hypothyroïdie. On ne pourra pas nous contester que n'étant pas des myxœdèmes, on retranche ces 3 échecs du résultat global obtenu par la D.L.-T<sub>3</sub> dans le traitement de l'insuffisance thyroïdienne de l'enfant.

— *Les observations 27 et 41.* Elles ont comporté un traitement secondaire associé chez deux myxœdèmes congénitaux. Cette nouvelle forme de traitement n'a rien apporté car la tolérance mauvaise a fait suspendre le traitement à D.L.-T<sub>3</sub>. Ainsi donc on doit plus les considérer comme des intolérances que des échecs.

— *Observation n° 5 :* myxœdème par erreur d'hormonogénèse traité à l'âge de 9 ans seulement. Le traitement d'emblée à D.L.-T<sub>3</sub>, s'il a fait régresser le goitre, a été un échec sur le plan général. Cependant l'association ultérieure à l'extrait thyroïdien a donné de bons résultats.

— *Observation n° 8 :* le traitement secondaire par D.L.-T<sub>3</sub> chez un myxœdème par erreur d'hormonogénèse, n'a pas donné

le bon résultat général que l'on attendait, l'extrait thyroïdien a été préférable au total.

— *Observation n° 44* : myxœdème par erreur d'hormonogénèse chez qui l'emploi secondaire de D.L.-T<sub>3</sub> a donné tout d'abord de meilleurs résultats qu'avec une dose correspondante d'extrait, d'autant que la tolérance à celui-ci a été irrégulière. La D.L.-T<sub>3</sub> secondairement n'a pas mieux agi que l'extrait. On ne peut pas cependant considérer son action comme un échec total.

— *Par contre dans l'observation n° 12*, l'emploi de D.L.-T<sub>3</sub> a été un échec total. Il faut noter l'évolution curieuse de ce myxœdème par erreur d'hormonogénèse qui a très bien réagi tout d'abord à l'extrait thyroïdien si bien qu'à 3 ans l'enfant était considérée comme normale, avec échec secondaire de ce même traitement.

— *Observation n° 31* : l'on ne peut parler ici ni d'échec de la D.L.-T<sub>3</sub>, ni de son succès tant son emploi a été tardif dans un myxœdème congénital extrêmement évolué. Le petit intérêt sur le plan fonctionnel a cependant été nettement supérieur à l'extrait thyroïdien.

Si bien que nous ne retiendrons comme *échecs véritables* en fonction d'indications bien posées que les observations n°s 8, 12, 44, 27 et 41, comme demi-échecs les observations n°s 5, 42.

#### IV. — LES INDICATIONS

Tout d'abord nous précisons que D.L.-T<sub>3</sub> n'a pas de contre-indication dans le cadre du myxœdème de l'enfant où l'opothérapie thyroïdienne est l'absolue nécessité.

Les indications que nous allons suggérer se dégagent de nos observations : D.L.-T<sub>3</sub> en tant qu'hormone physiologiquement active a sa place dans la thérapeutique thyroïdienne. Elle a ses indications propres quoique son emploi ne révolutionne pas le traitement du myxœdème, il se propose de l'améliorer.

1° L'indication, théoriquement et pratiquement la plus séduisante, est son emploi dans le *myxœdème congénital par erreur d'hormonogénèse*. Cela est déjà connu.

2° Dans le *myxœdème congénital*, l'extrait thyroïdien a été jusqu'alors le traitement de base que nous avons employé. Rappelons l'observation intéressante de TURPIN qui a obtenu un résultat premier très satisfaisant avec des doses importantes de D.L.-T<sub>3</sub> dans le myxœdème congénital. Il insiste sur l'indication de D.L.-T<sub>3</sub> dans les premiers mois de la vie. Cette opinion rejoint la nôtre mais la conduite du traitement est pour nous un peu différente. Chez l'enfant jeune nous avons employé l'*association d'emblée* et cela nous paraît théoriquement satisfaisant, et sur le plan pratique fructueux.

— *S'il s'agit d'un enfant non traité*, indication donc de traitement mixte d'emblée ou en commençant par D.L.-T<sub>3</sub> et en associant progressivement l'extrait : l'association pourra être maintenue, interrompue, reprise suivant l'évolution.

3° *Devant un enfant déjà traité* comment poser l'indication de D.L.-T<sub>3</sub> : si le traitement antérieur donne de bons résultats il n'est évidemment pas question d'en changer. Mais si la *tolérance* est moyenne on aura tout intérêt à faire alors un traitement mixte.

*Si l'enfant présente des signes dissociés* d'insuffisance thyroïdienne persistante, l'indication d'associer D.L.-T<sub>3</sub> est excellente. Il est à noter que d'un malade à l'autre, l'action prédominante de D.L.-T<sub>3</sub> sur tel ou tel symptôme, n'est souvent pas la même. Il intervient ici sans doute un facteur de réceptivité individuelle. La prédominance des signes suivants constitue à nos yeux une indication d'association.

— *La constipation*. L'effet favorable de D.L.-T<sub>3</sub> sur ce symptôme souvent majeur mérite qu'on s'y arrête : il suffira le plus souvent de remplacer une partie de l'extrait thyroïdien par l'équivalent de D.L.-T<sub>3</sub> pour voir l'amendement de ce trouble qui inquiète si souvent la famille.

— *Devant une hypothermie*.

— *Devant des troubles vaso-moteurs périphériques* grâce à D.L.-T<sub>3</sub> on pourra s'attendre à un résultat positif. Nous n'avons eu que de bons résultats. Ceci rejoint les données expérimentales : en ce qui concerne l'activité calorigène, la D.L.-T<sub>3</sub> est une fois et demi plus active que T<sub>4</sub> (245, 289).

— S'il s'agit d'un *myxœdème par erreur d'hormonogénèse* déjà traité chez lequel persiste un *goitre* : l'indication d'adjoindre plus que de substituer D.L.-T<sub>3</sub> est judicieuse et spécifique. Nous avons obtenu d'excellents résultats et pas d'échec sous cet angle.

Cette action est le contrôle clinique des faits expérimentaux : l'action anti-goitrigène de D.L.-T<sub>3</sub> est 5 à 10 fois plus grande que celle de D.L.-T<sub>4</sub> (254), et D.L.-T<sub>3</sub> est de 3 à 5 fois plus active que D.L.-T<sub>4</sub> sur l'augmentation des échanges gazeux de l'animal thyroïdectomisé (245, 289, 70, 123, 293).

— Toute la série des autres symptômes dont nous avons déjà parlé dans nos résultats constitue également une indication d'association de D.L.-T<sub>3</sub> à l'extrait, quel que soit le type du myxœdème : *macroglossie, faciès myxœdémateux, dysmorphisme, troubles du caractère*. Ce qui en fait rejoint l'indication suivante :

*Equilibrer la dose thérapeutique* entre la tolérance et la quantité efficace. L'adjonction de D.L.-T<sub>3</sub> permet de compléter une dose insuffisante mais dictée par les limites de la tolérance. Cette situation est assez fréquente et pose toujours un problème. On sait la sensibilité du myxœdémateux à l'opothérapie. L'administration de l'hormone sous deux formes différentes fait appel à deux voies de métabolisme, voisines mais non superposées (que ce soit la rapidité d'action, d'utilisation, de catabolisme, d'élimination ou la forme de transport sulfoconjuguée, différentes), et permet ainsi de reculer les limites de la tolérance dans presque tous les cas. Donc il s'agira parfois d'un traitement mixte à doses supérieures, mais souvent aussi d'un traitement plus efficace parce que mixte à des doses comparables. Dans certains cas on a observé des signes interprétés comme une intolérance à l'extrait thyroïdien (agitation, colère...), alors qu'en fait ce n'était que des troubles du caractère chez un enfant hypotraité : l'administration dans ces cas douteux, de D.L.-T<sub>3</sub>, permet de rectifier une erreur, alors qu'on serait tenté de baisser la dose, ce qui serait pire.

*Indication en fonction de l'étude des 3 courbes*, de croissance, d'âge osseux et d'âge mental :

— *La constatation d'une courbe de croissance* qui malgré l'extrait thyroïdien s'infléchit, ne démarre pas, est une indication d'introduire D.L.-T<sub>3</sub> seule ou associée. Dans bien des cas on verra la courbe repartir, la croissance s'accélérer, sans pour cela préjuger du résultat global (l'étiologie centrale est parfois en cause), nous avons rapporté plusieurs résultats favorables.

— *La constatation d'un trouble persistant de la maturation osseuse* est encore un argument qui doit inciter à modifier le traitement. D.L.-T<sub>3</sub> peut être aussi conseillée. Lorsque ces troubles de maturation sont restés importants, ce qui est rare il est vrai, dans l'habituel myxœdème traité, ils sont souvent accompagnés du dysmorphisme caractéristique. Nous croyons que D.L.-T<sub>3</sub> peut encore agir en influençant la maturation osseuse et en permettant une normalisation des mensurations segmentaires en particulier. Nous l'avons signalé dans nos observations.

— Reste à envisager le problème le plus angoissant du myxœdème : *l'avenir intellectuel* de l'enfant qui en est atteint. Les travaux à ce sujet ont été nombreux. La plupart des auteurs semblent cependant n'accorder aucune différence d'action selon l'hormone utilisée. Actuellement la preuve du contraire n'est pas formelle, mais il semble cependant que l'on puisse attendre dans ce domaine des résultats supérieurs grâce à des traitements mixtes.

De nos observations personnelles il ressort : il est regrettable mais logique de constater que D.L.-T<sub>3</sub> n'a pas d'effet supérieur aux extraits thyroïdiens, quand il s'agit d'enfants traités depuis longtemps, chez qui D.L.-T<sub>3</sub> n'a été qu'un épisode du traitement. L'adjonction ou la substitution de D.L.-T<sub>3</sub> à un âge où l'enfant a achevé son développement cérébral n'a pu agir qu'en tant que poursuite d'un traitement nécessaire. En aucun cas nous n'avons observé de développement intellectuel spectaculaire. Certes, plusieurs fois nous avons enregistré une amélioration se faisant sentir sur telle ou telle composante (caractère, sociabilité, langage, comportement, habileté manuelle, gaucherie), toutes améliorations qui ont été heureuses et constatées avec plaisir par les parents. Nous n'avons pas et nous n'attendions pas un développement secondaire normal.

Cependant en se basant sur des considérations physiologiques et expérimentales, on est en droit d'attendre des résultats sur le plan intellectuel, de l'emploi de D.L.-T<sub>3</sub>. Ceci reste un peu, nous le confessons, du domaine de l'espoir ; le recul nous manque, d'observations où les indications que nous allons dire aient été posées et suivies.

POUR NOUS RÉSUMER, étant donné la grande rapidité d'action de cette hormone, ses actions plus particulières, les indications majeures semblent devoir être :

1) *En fonction du diagnostic.* Myxœdème par *erreur d'hormonogénèse* plus que myxœdème congénital. Intérêt à suivre de son emploi dans le myxœdème hypophysaire.

2) *En fonction de l'âge.* C'est le problème du *traitement d'attaque* qui dans le myxœdème congénital sera meilleur par l'association d'emblée de D.L.-T<sub>3</sub> + E. T., quitte à revenir après quelques mois à l'extrait seul.

3) *En fonction de la gravité.* Ceci entre en partie dans le traitement d'attaque. Mais l'on doit signaler la possibilité d'administration intraveineuse de D.L.-T<sub>3</sub> dont l'action est alors rapide et comparable à la voie orale.

4) *En fonction des résultats du traitement classique.* C'est tout l'intérêt de l'association dont nous pensons avoir démontré les aspects.

5) *Quant à l'indication de l'épreuve thérapeutique* de D.L.-T<sub>3</sub>, elle est tout à fait valable mais ne nous semble pas supérieure à l'extrait. L'intérêt de D.L.-T<sub>3</sub> marquée dans un but diagnostique sort de notre étude.

Ici manque le chapitre de la discussion de notre opinion avec celles trouvées dans la littérature. Nous avons au passage noté les seules idées que nous avons pu y trouver. Mais nous ne pouvons en parler davantage car nous n'avons rien trouvé dans la littérature qui aborde ce problème. Notre travail est par ce côté, original, et présente ici son aspect le plus intéressant sur le plan pratique, mais même théorique car si le champ des possibilités thérapeutiques de D.L.-T<sub>3</sub> est ouvert, ses limites exactes n'en sont pas encore fixées. Nous espérons vivement qu'un emploi plus large tout en restant contrôlé de D.L.-T<sub>3</sub> dans le myxœdème

de l'enfant corrobore notre opinion, affermis les indications, afin de ne pas négliger tous les avantages que le malade pourra en tirer.

## V. — POSOLOGIE. CONDUITE DU TRAITEMENT

1. D.L.-T<sub>3</sub> SE PRÉSENTE SOUS LA FORME DE COMPRIMÉS à 25 microgr. Cette présentation a l'avantage d'être d'un dosage absolument fixe, alors que par exemple dans la présentation en gouttes, la dose est souvent fonction du compte-gouttes. Par ailleurs, l'activité *per os* est tout à fait comparable à celle de la seconde présentation (ampoules de 50 microgr. utilisables par voie intraveineuse). L'équivalence entre les deux présentations est absolue à doses égales.

2. L'ÉQUIVALENCE avec les autres formes d'hormones thyroïdiennes : selon notre expérience à 25 microgr. de D.L.-T<sub>3</sub> correspondent 2,5 centigrammes d'extrait thyroïdien, 12,5 centigrammes de thyroïde lyophilisée, et 5 gouttes de thyroxine.

La dose efficace en quantité absolue est donc très inférieure à toutes les autres formes d'opothérapie.

3. DANS NOS TRAITEMENTS nous avons utilisé, *dans les cas où D.L.-T<sub>3</sub> était employée seule*, 1 à 4 comprimés soit 25 à 100 microgrammes, ce qui correspond chez des enfants souvent jeunes à des doses de 2 à 10 microgrammes par kilo. *Les doses les plus importantes* correspondent en général à des traitements d'attaque. La dose rapportée au poids étant plus faible chez le grand enfant.

*Nous remarquons donc que nous avons souvent employé des doses supérieures à celles préconisées par les auteurs (LELONG et KNORR préconisant 0,10 à 0,30 microgramme par kilo. BERNHEIM préconisant plus tard 3 microgrammes par kilo en moyenne). On doit remarquer en relisant la littérature que ces mêmes auteurs ont en fait employé des doses supérieures à celles qu'ils conseillaient. Et peut-être leurs résultats auraient été encore meilleurs s'ils avaient donné des doses plus fortes.*

*Nous n'avons pas eu de difficultés de tolérance à ces doses.* Nous ne voulons pas nier cependant que dans quelques cas la tolérance n'a pas été très bonne mais s'est manifestée avant que nous ayons atteint une dose normale ou seulement à cette dose.

*Notre expérience rejoint* la publication de TURPIN et son opinion du grand intérêt que l'on aurait à traiter les myxœdèmes congénitaux par D.L.-T<sub>3</sub> à fortes doses durant les premiers mois de la vie. Dans son observation il arrive à donner 50 microgrammes par kilo, sans manifestation d'intolérance.

*Dans les cas où D.L.-T<sub>3</sub> a été associée à l'extrait thyroïdien :* nous avons en moyenne utilisé 1 à 3 comprimés, rarement 4, soit 25 à 75 microgrammes. Le plus souvent il s'agissait d'enfants plus grands et les doses en rapport du poids ont été plus faibles de 1 à 3 microgrammes par kilo. Les doses d'extrait employées simultanément ont été de 2 à 15 centigrammes, selon l'âge. *En calculant l'équivalence* des doses respectives des deux formes de traitement on constate que D.L.-T<sub>3</sub> a représenté le tiers ou la moitié du traitement total, plus rarement les deux tiers. La moyenne étant du tiers de la dose de D.L.-T<sub>3</sub> les deux autres tiers représentés par l'extrait.

4. SI L'ON VEUT ESSAYER DANS NOS TRAITEMENTS ASSOCIÉS de rechercher si le meilleur résultat n'est pas le simple reflet d'une dose supérieure mieux tolérée, l'on peut retenir (malgré la difficulté de comparer dans le même traitement des doses qui varient selon l'âge, les besoins ou les conditions climatiques), que dans 7 observations la dose totale a en effet été supérieure. Dans 11 autres elle ne l'a pas été. Si bien que cet aspect du problème ne peut pas être véritablement le reflet des meilleurs résultats qu'a donné l'association.

5. LA MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT et sa conduite n'offrent aucune particularité sur les autres formes de traitement thyroïdien. Le début est évidemment progressif (12,5 à 25 microgrammes d'emblée suivis d'une augmentation progressive tous les 5 à 6 jours jusqu'à la dose efficace). En général dès la troisième semaine nous avons obtenu une dose correcte, augmentée par la suite selon les besoins ou parfois diminuée. Donc aucune

difficulté particulière. Dans certains traitements d'attaque que nous avons voulu rapides, les doses ont été d'emblée plus fortes et l'augmentation moins progressive.

6. LA VOIE D'ADMINISTRATION HABITUELLE est orale avec tous ses avantages chez l'enfant. Le passage dans le tube digestif n'altère en rien l'efficacité de l'hormone. Elle réunit pratiquement toutes les indications. Si la voie intraveineuse peut rendre des services indiscutables dans des périodes où l'alimentation est impossible, elle doit cependant être rare et prudente, certains auteurs considérant qu'elle est moins bien tolérée. Même dans les myxœdèmes intenses le traitement oral agit rapidement et il nous semble qu'elle doit lui être préférée.

## VI. — TOLERANCE

— *Dans l'ensemble cette médication est très bien tolérée.*

1° Sur nos 45 observations, dans 38 cas elle a été parfaite. Et nous devons noter que dans 17 de ces observations elle a été nettement supérieure aux traitements antérieurs. Dans 7 cas la tolérance meilleure a permis d'atteindre une dose efficace, ce que l'on ne pouvait pas avoir avec l'extrait seul.

2° *Cependant* : nous avons 5 observations où la tolérance a été limite : Dans deux observations (6 et 10), le traitement antérieur à l'extrait thyroïdien ou la thyroxine avait été également mal toléré. Une observation (43) où le traitement a été moyennement toléré chez une enfant présentant un retard de puberté simple. L'observation 37 : l'enfant est décédé rapidement, mais le produit n'était pas bien toléré ; l'observation 27 : la tolérance a été moyenne. C'est la seule observation où l'extrait thyroïdien a été mieux toléré.

Dans l'observation 44, la tolérance a été variable, secondairement bonne, sans qu'aucun facteur particulier ne soit rentré en jeu.

Dans l'observation 32 la tolérance également variable mais acceptable, a été nettement supérieure à l'extrait.

3° Si bien que nous ne retiendrons que deux observations dans lesquelles la mauvaise tolérance a conduit à l'arrêt du traitement :

*Observation 41* : l'enfant supportait également mal l'extrait thyroïdien. *Observation 34* : l'enfant a présenté un tableau net de surdosage mais ne présentait pas en fait d'hypothyroïdie.

— *Au total, la seule observation n° 27* a montré une tolérance moins bonne de D.L.-T<sub>3</sub> par rapport aux autres formes de traitement thyroïdien.

— *Dans les cas où la tolérance a été mauvaise ou limite*, nous avons noté le plus souvent une nervosité, une anxiété, des troubles du caractère, une seule fois des palpitations ou de la diarrhée. Doit-on rapprocher ces seules manifestations de l'influence de D.L.-T<sub>3</sub> sur la cellule nerveuse ?

LELONG rapporte un cas d'intolérance passager, fait d'hyperthermie. Nous ne l'avons jamais observé. Nous n'avons pas observé de faits particuliers sur la tolérance ou l'intolérance de la D.L.-T<sub>3</sub>, dans la littérature ; si ce n'est la comparaison avec la LT<sub>3</sub>. Cette dernière est nettement moins bien tolérée. Cependant plusieurs observations ont été publiées rapportant une intolérance à l'extrait, une bonne tolérance à la D.L.-T<sub>3</sub> (97, 167).

— *Enfin la D.L.-T<sub>3</sub> n'a jamais occasionné d'accidents d'intolérance* ; les seules manifestations que nous avons groupées sous le vocable intolérance, n'ont été que des incidents.



## CONCLUSIONS

Nous avons repris tous les myxœdèmes de la clinique médicale infantile et des services de pédiatrie, suivis depuis 10 ans environ. Nous avons retenu un certain nombre d'observations où la DL-triiodothyronine a été employée. Après élimination des dossiers non utilisables, nous avons réuni 45 observations.

Elles se répartissent en :

Myxœdème par erreur d'hormonogénèse : 15 cas.

Myxœdème par hypoplasie thyroïdienne : 25 cas.

Divers : 5 cas.

### A. — L'EXAMEN DE NOS OBSERVATIONS

1° Sur les 15 cas de myxœdème par erreur d'hormonogénèse :

6 enfants ont été traités d'emblée par D.L.-T<sub>3</sub> : 3 bons résultats, 1 moyen, 1 échec.

9 enfants ont été traités secondairement : soit la D.L.-T<sub>3</sub> a été utilisée secondairement seule (dans 6 cas) nous avons eu trois cas où ce traitement a donné un résultat meilleur, 1 cas où le résultat a été comparable au traitement antérieur, 2 échecs ;

soit la D.L.-T<sub>3</sub> a été utilisée secondairement associée à l'extrait thyroïdien (6 fois, dont 2 fois dans un échec de D.L.-T<sub>3</sub> seule, qui sera un succès de l'association) : 5 bons résultats, un échec.

2° Sur les 25 cas de myxœdème congénital, nous n'avons employé qu'une fois D.L.-T<sub>3</sub> d'emblée seule, mais l'enfant est mort.

Toutes nos observations sont donc de traitements mixtes.

— Dans 3 cas seulement, D.L.-T<sub>3</sub> a été utilisée secondairement seule : 2 fois avec succès, c'est-à-dire résultat meilleur qu'avec le traitement antérieur, 1 résultat moyen.

— Dans 4 cas, le traitement a été d'emblée associé : 2 décès, 2 très bons résultats.

— Restent les 17 observations où le traitement a été secondairement mixte, associant D.L.-T<sub>3</sub> et extrait thyroïdien dans les proportions de 1/2 ou 1/3 : dans 15 cas cette association a apporté une supériorité de traitement. Cette supériorité a été comparative du traitement antérieur, importante ou plus modeste, mais toujours appréciable et nette, sans préjuger du résultat global. 2 observations seulement, où cette association n'a rien apporté, encore que, dans les 2 cas, les difficultés de tolérance à toutes les formes de traitement aient joué un rôle important.

3° Dans les 2 observations d'hypothyroïdie d'origine centrale, 2 résultats satisfaisants.

## B. — SUCCES ET ECHECS

Il est difficile de tirer des conclusions absolues de chiffres relativement peu élevés, il ressort cependant de façon nette que :

1° La majorité de nos succès a résulté de traitements *mixtes* associant D.L.-T<sub>3</sub> et extrait thyroïdien : 26 cas dont 21 succès, 3 échecs, 2 décès.

2° Les *échecs* se répartissent de la façon suivante : 3 échecs dans les 3 cas d'enfants ne présentant pas en fait d'hypothyroïdie biologique, 2 échecs seulement dans les traitements associés, imputables en grande partie à l'intolérance. Dans les traitements où D.L.-T<sub>3</sub> a été employée secondairement seule, 2 échecs sur 7,

comparables dans l'échec au lot des 6 myxœdèmes traités d'emblée par D.L.-T<sub>3</sub> seule, 1 échec sur 6.

3° Dans les traitements d'emblée par D.L.-T<sub>3</sub> seule, des myxœdèmes par *erreur d'hormonogénèse* les résultats sont très encourageants, alors que le traitement secondaire de D.L.-T<sub>3</sub> seule n'a pas, semble-t-il, de résultats supérieurs à l'extrait thyroïdien (3 succès contre 2 égaux + 1 échec).

4° L'association d'emblée dans 2 cas de *myxœdèmes congénitaux sévères*, a donné d'excellents résultats.

La D.L.-T<sub>3</sub> n'a pas été employée d'emblée seule dans le myxœdème hypoplasique.

### C. — INTERFERENCE DE LA DOSE

Si l'on veut s'en référer aux doses, ce qui en fait est parfois difficile à apprécier, les doses utiles variant selon l'âge :

1° Dans l'ensemble les enfants traités par D.L.-T<sub>3</sub> seule ont eu des doses équivalentes à celles d'extrait thyroïdien qu'on aurait pu leur donner.

2° Dans les cas où D.L.-T<sub>3</sub> a été associée à l'extrait thyroïdien on peut retenir de façon certaine :

- 7 cas où la dose a été supérieure, permettant, outre une meilleure tolérance, un meilleur résultat.
- 9 cas où à dose totale égale, l'association s'est montrée supérieure.
- 2 cas où à dose égale l'association n'a rien apporté.

3° Dans les autres observations il n'a pas été possible de comparer les doses et de conclure.

## D. — LES INDICATIONS

Les indications les plus nettes qui ressortent de notre étude :

1° Dans le myxœdème par *erreur d'hormonogénèse*, ce qui est déjà connu. En insistant sur le fait empirique que ce traitement d'emblée donne de bons résultats, mais que secondairement, si l'enfant a déjà eu d'autres traitements, on n'a qu'une chance sur deux d'être plus efficace. Dans ces cas l'association est alors plus fructueuse. L'action sur le *goitre* est dans les 2 cas très nette.

2° Dans le *myxœdème congénital* : nous avons l'habitude de les traiter par l'extrait thyroïdien et l'avons toujours pris comme point de comparaison. Nous tenons à souligner les meilleurs résultats qu'on peut attendre du *traitement mixte* (D.L.-T<sub>3</sub> + extrait thyroïdien), d'emblée ou secondaire. Il convient de faire ressortir que la D.L.-T<sub>3</sub> est un traitement d'appoint indiscutable, dont l'action clinique n'est pas superposable à celle de l'extrait. L'action de la D.L.-T<sub>3</sub> est plus nette sur la *constipation*, l'*hypothermie*, le *faciès* et la *morphologie*, le *comportement*, le *développement intellectuel*, du moins dans certaines composantes, la *maturation osseuse*...

Nous n'avons pas une expérience suffisante de l'emploi de la tétraiodothyronine. Reste posé le problème de l'association théoriquement séduisante de D.L.-T<sub>3</sub> + T<sub>4</sub>.

3° Résultats satisfaisants dans les myxœdèmes hypophysaires.

## E. — LA TOLERANCE

La tolérance de ce produit est dans l'ensemble excellente, si l'on excepte certains cas, où les autres formes d'opothérapie ont été également plus ou moins bien tolérées. Dans la majorité des cas, la tolérance a été meilleure si ce n'est très supérieure à

dose égale. La rapidité d'action plus nette qu'avec aucun autre produit (si ce n'est L-T 3). L'accumulation dans l'organisme plus courte. Toutes propriétés qui, à elles seules, sont aussi des indications.

## F. — LA PRESENTATION

Sa présentation en fait une médication active à faibles doses, *per os*, facilement dosable, facilement ambulatoire.

*Vu*, LE DOYEN<sup>r</sup>  
A. HERMANN.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :  
P<sup>r</sup> M. BERNHEIM.

*Vu et permis d'imprimer :*  
Lyon, le 14 juin 1962.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL  
DE L'UNIVERSITÉ,  
P. LOUIS.



## BIBLIOGRAPHIE

1. ADELMAN J. A. — Hypometabolism : A new approach to diagnosis and treatment. *Ann. Meeting A.M.A.*, 1958 (23-27 juin).
2. ADIE E. H., PASCHKIS K. E., CANTAROW A. — The influence of thyroid hormone and thiouracil on liver regeneration in the rat. *Acta Endocr.*, 1958, **29**, 435.
3. ALEXANDER D. W., JOHNSON K. W. — A comparison of the effects of acetylsalicylic acid and DL-Triiodothyronine in patients with myxoedema. *Clinical Science*, 1956, **15**, 593.
- 3 bis. ALBERT A. — *Ann. Revue Physiol.*, 1952, **121**, 481.
4. ALBRIGHT E. C., LARSON F. C., TOMITA K., LARDY H. A. — Enzymatic conversion of thyroxine and triiodothyronine to the corresponding acetic acid analogues. *Endocrinology*, 1956, **59**, 252.
- 5a. ALBRIGHT E.-C., TOMITA K., LARSON F. C. — Métabolisme de la triiodothyronine *in vitro*. — *Endocrinology*, 1959, **64**, 208.
- 5b. ANDERSON H. J. — Studies of hypothyroidism in Children. *Acta Paediatrica*, 1961, **50**, Supp. 125 (150 p.).
6. ANTHONY P. Z., GEEVER J. E. — An identity test for iodinated derivatives of tyrosine and thyronine, particularly triiodothyronine and thyroxine. *J. Am. Pharmaceutical Assoc.*, (Scientific edition), 1958, **47**, 394.
7. ARON C. — Essai sur le pronostic mental du myxoedème congénital. *Thèse médicale*, Paris, 1959, n° 40.
8. ARTUNKAL S., AKCASU A. — *Bull. de la Soc. turque de Méd.*, Istanbul, 1956, **8**, 463.
9. ASPER S. P. JR, SELENKOW H. A., PLAMANDON C. A. — The metabolic activity of 3,5,3'-L-triiodothyronine in myxoedema. *Mtg Am. Soc. Clin. Investig.*, 1953, **32**, 552.
10. ASPER S. P. JR, SELENKOW H. A., PLAMANDON C. A. — A comparison of the metabolic activities of 3,5,3' L-triiodothyronine and L-thyroxine in myxoedema. *Bull. Hopkins Hosp.*, 1953, **93**, 164.
11. ASHLEY J. N., and HARINGTON C. R. — *Biochem*, J. **22**, 1436 (1928).
- 11 bis. ASHLEY J. N., and HARINGTON C. R. — *Biochem*, J. **23**, 1178 (1929).

12. BANSI H. W., FRETWURST F., MEIER J. — Influence de la Triiodothyronine sur le métabolisme de l'eau et du sel et celui de l'azote dans l'obésité. *Klinische Wschr.*, 1957, **35**, 1053.
13. BANSI H. W. — Triiodothyronine et acide triiodo-thyroacétique dans le diagnostic et le traitement des affections thyroïdiennes. *Deutsches Mediz. J.*, 1958, 9, n° 8.
14. BARAC G. — Effet rénal de la L. 3-5-3' triiodothyronine chez le chien. *Arch. Int. Pharmacod. Thérapie*, 1956, **107**, 101.
15. BARAC G. — Triiodothyronine et traitement de l'hypothyroïdie. *Rev. Méd. Liège*, 1956, **11**, 669.
16. BARAC G. — Métabolisme périphérique de la 3-5-3' triiodothyronine et effet rénal immédiat. *Arch. Int. Physiol. bioch.* (Liège), 1956, **64**, 530.
17. BARAC G. — L-3-5-3' Triiodothyronine, L-Thyroxine et traitement du myxœdème. Nouvel essai de traitement du myxœdème par la Triiodothyronine orale. *Rev. Méd. Liège*, 1957, **12**, 173.
18. BARAC G., BRAKIER T., CARLIER J., LEPÈRE Ch. — *Rev. Méd. Liège*, 1954, 2, 742.
19. BARAC G., BUSSET R. — Absorption duodéno-intestinale de la 3-5-3' triiodothyronine marquée à l'iode radioactif, chez le chien. *C.R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 626.
20. BARKER S. B. — Effect of triiodothyronine on oxygen consumption of tissues not responsive to thyroxine. *Proc. Soc. Biol. Méd.*, 1955, **90**, 109.
21. BARTLETT S., NURT A. W. A., ROWLAND S. J. — Relative galactopoietic effects of 3-5-3' L-triiodothyronine and L-thyroxine in lactating cows. *J. of. Endocr.*, 1954, **10**, 193.
22. BARZELATTO J., STEVENSON C., SAAVEDRA J. — Accion de la Triyodotironina en la carencia de yodo. *Rev. Med. Chile*, 1956, **84**, 593.
23. BASSERES F. — Action de la triiodothyronine sur le métabolisme glucidique. *Thèse*, Montpellier, 1958.
24. BASTENIE P.A., ERMANS A.M. — Effet de la cortisone sur l'action périphérique de la thyroxine et de la triiodothyronine. *Helv. med. Acta*, 1957, **24**, 188.
25. BECKER D. V., PRUDDEN J. F. — The metabolism of I 131 labeled thyroxine, triiodothyronine and diiodotyrosine by an isolated perfused rabbit liver. *Endocrinology*, 1959, **64**, 136.
26. BEIERWALTES W. H., RUFF G. E. — Thyroxine and Triiodothyronine in excessive dosage to euthyroid humans. *Arch. Int. Med.*, 1958, **101**, 569.
27. BEISEL W. R., ZERZAN C. J., RUBINI M. E., BLYTHE W. B. — Phosphaturesis : a direct renal effect of triiodothyronine. *Am J. Physiol.*, 1958, **195**, 357.

28. BENUA R. S., DOBYNS B. M., NIMNER A. — Triiodotyronine in the serum of patients treated with radioactive iodine. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1955, **15**, 1367.
29. BERAUD T., VANNOTTI A. — Influence de la thyroxine, de la triiodothyronine et du monophosphate d'œstradiol sur la consommation d'oxygène d'homogénats de foie de rats. *Experimental medicine and surgery* (Bâle), 1957, **15**, 138.
30. BERNHARD ANDERSON G. — Potentiel et durée de l'action de la thyroxine et de la triiodothyronine chez la souris. *Endocrinology*, 1954, **54**, 659.
31. BERNARD A., SACHS M. D., ETHEL DANIELSON B. S., MARIAN C., ISAACS M. D., RAYMOND WESTON M. D. — Effets de la triiodothyronine sur les lipides et lipoprotéines plasmatiques chez des sujets euthyroïdiens et hyperthyroïdiens. *J. Clin. End. Metab.*, 1958, **18**, 506.
32. BERNHEIM M. — *Rev. Lyonn. Méd.*, 1955, **4**, 365-372.
33. BERNHEIM M., BERGER M. — *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **30**, 64-4, 3575-3584.
34. BERNHEIM M., BERTRAND J. — *Rev. Prat.*, 1957, **7**, 29, 3165-3173.
35. BERTOLINI A. M., QUARTO DI PALO F. M., RIVA P. L. — Effetto della tiroxina e della triiodotironina sul contenuto in esteri fosforici del cuore di ratti tiroidectomizzati. — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1958, **34**, 1583.
- 35 bis. — BERTOLINI A. M., GUARDAGNA C., MASSARI N. et F. M. — *Quarto di Palo « il policlinico sezione Médica »*, Rome, 67, **2**, p. 63-117, 1960.
36. BERTRAND J. — *Ann. End.*, 21 : 86-96, I-III/1960.
37. BISSEL G. W. — *Mtg. Endocrine Society*, 1956, **16**, 975.
38. BLACKBURN C. M., MC CONAHEY W. M. — *J. Clin. Investig.*, 1954, **33**, 819.
39. BLACKBURN C. M., KEATING F. R. Jr. — *J. Clin. Investig.*, 1954, **33**, 918.
40. BLIZZARD R. M. — *New Engl. J. Med.*, 327, 8/1960.
41. BLOHMKE M. — L-3-5-3' Triiodothyronine. *Deut. Med. Wschr.*, 1957, **82**, 1432.
42. BOULET P., MIROUZE J., BARJON P. — Etude des hypométabolismes non myxoédémateux. *Gazette des Hôpitaux*, 1958, n° 34, 1275.
43. BRAASCH J. W., FLOCK E. V., and ALBERT A. — *Endocrinology*, **55**, 768 (1954).
44. BRADLEY W. F. — Clinical experiences with triiodothyronine. *Ann. Meeting A.M.A.* 1958 (23-27 juin).
45. BRADLOW H. L., HELLMAN L., ZUMOFF B., GALLAGHER T. F. — Interaction of hormonal effects. Influence of triiodothyronine on androgen metabolism. *Science*, 1956, **124**, 1206.

46. BRAUNWALD N. S., HUFNAGEL C. A. — *Surgery*, 1958, 43, 3.
47. BRISKAS S., MIGEON C., DOLIOPOULOS T. H. — Intérêt d'un traitement pluri-hormonal dans le myxoédème congénital. *Praxis*, 1953, 42, 17, 325-331.
48. *British Medical Bulletin*. — The Thyroid Gland, vol. 16, n° 2, mai 1960.
49. BROOKS R. V., HETZEL B. S., MC SWINEY R. R., PRUNDY F. T. G. — Enhancement by triiodothyronine of response to corticotrophin in anterior hypopituitarism. *J. of Endocrinology*, 1957, 15, 320.
50. BRUCH H., MAC CUNE P. J. — *Amer. J. Dis. Child.*, 1944, 67, 3, 205-224.
- 50 bis. BRUCE H. M., PITT-RIVERS R. and SLOVITER H. A. — *J. endocr.*, 10, 340 (1954).
51. CANLORBE P. — L'avenir éloigné des myxoédémateux. *Journées Pédiatriques*, Paris, 1959, p. 147-152.
52. CANZANELLI A., GUILO R. and HARINGTON C. R. — *Biochem J.*, 29, 1617 (1935).
53. CHAPTAL J., JEAN R., CAMPO Cl., CARLY N., PASSOUANT P. CADI-LHAC J. — *Arch. Fr. Péd.*, 1956, 13, 4, 509-536.
54. CHARRAT A. — Traitement du myxoédème de l'enfant. *Pédiatrie*, 1953, 8, 959-970.
55. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R., COLONGE A. — Action de diverses hormones thyroïdiennes et de l'acide 3-5-3'-triiodothyro-acétique sur la fixation des iodures par le corps thyroïde. *C.R. Acad. Sci.* 1956, 243, 5.
56. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R., COLONGE A. — Sur la régulation hormonale de la fixation thyroïdienne des iodures et sur la pénétration des hormones thyroïdiennes dans l'hypophyse. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1956, 38, 1245.
57. COURRIER R., ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R., COLONGE A. — Sur la pénétration de la D-thyroxine et de la 3-5-3' triiodo-d-thyronine dans l'hypophyse et sur la fixation thyroïdienne des iodures sous leur influence. *C.R. Acad. Sci.*, 1957, 245, 1356.
58. CRISPELL K. R., COLEMAN B. S., PARSON W. — Further studies on the « in vitro » uptake of I 131 labeled L-thyroxine and L-triiodothyronine by human erythrocytes. *Mtg. Endocrine Society*, 1956 (résumé dans *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1956, 16, 975).
59. CRISPELL, COLEMAN J. and HYER H. — Factors affecting binding capacity of human erythrocytes for I 131 Labeled L-thyroxine and L-triiodothyronine. *J. Clin. End. Metab.*, 1957, 17, 1305.
60. CRISPELL K. R., KAHANA S., HYER H. — The effect of plasma on the « in vitro » uptake or binding by human red cells of radioactive I 131 labeled L-thyroxine and L-triiodothyronine. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 121.
61. CRISPELL K. R., PARSON W., HOLLIFIELD G. — A study of the rate of protein synthesis before and during the administration of L-Triiodothyronine to patients with myxoedema and healthy volunteers using N. 15 Glucine. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 164.

62. CRISPELL K. R., WILLIAMS G. A., PARSON W., HOLLIFIELD G. — Metabolic studies in myxoedema following administration of L-Triiodothyronine. *J. clin. endocr. Meta.*, 1957, **17**, 221.
63. CURIER R., TRIANTAPHYLIDIS E. — Formation de triiodothyronine et concentration de monoiodotyrosine dans le tissu thyroïdien en état d'hyperfonctionnement. *Académie des Sciences. Addenda à la séance du 16 février 1959.*
64. DECOURT J. — Myxœdème tardif avec goitre chez un adulte. *Ann. Endoc.*, 1958, **19**, 343.
65. DE FELICE E. A. — Effect of reserpine (serpasil) on increased oxygene consumption induced by triiodothyronine. *Experientia* (Bâle), 1957, **13**, 323.
66. DEL CASTILLO E. B., TRUCCO E., DE BURD E. H. — Accion de la triyodotironina sobre la capacidad de acumulacion de yodo radiactivo en la glandula tiroidea. *Medicina* (Buenos Aires), 1957, **16**, 285.
67. DELTOUR G. — *Thèse Sciences*, Paris, 1954. M. Déclume, édit., Lons-le-Saunier.
68. DELTOUR G., KARAMOURTZOUNIS J. — Action comparée de la 3-5-3' L-tritiiodothyronine et de la L-thyroxine sur la con ommation d'oxygène du rat thyroidectomisé. *Ann. Endocrinol.*, 1953, **14**, 82.
69. DELTOUR G., BEKAERT J. — Effet de la 3-5-3' triiodothyronine sur un cas de myxœdème congénital. *Ann. Endocrinol.*, 1953, **14**, 87-91.
70. DELTOUR G. et KARAMOURTZOUNIS J. — *Ann. Endocrinol.*, 1953, **14**, 82.
71. DEROME G., MAHAUX J., HENRY J. A. — L'épreuve d'inhibition de la captation thyroïdienne d'I<sup>131</sup> par la L-triiodothyronine chez les hyperthyroïdiens et chez les euthyroïdiens. *Annales d'endocrino.*, 1957, **18**, 1030.
72. DONHOFFER S. — The immediate action of Triiodothyronine on the metabolic rate of hypophysectomised, thyroidectomised, and intact rats. Preliminary report. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1956, **10**, 131.
73. DONHOFFER S., VARNAI I., SZIEBERTH, HORWATH E. — Immediate action of triiodothyronine on O<sub>2</sub> consumption and body temperature in the hypophysectomised and thyroidectomised rat : the effect A.C.T.H. and cortisone. *Acta Physiol. Acad. Sc. Hung.*, 1958, **14**, 265.
74. DONLACH D., HUDSON R. V., TROTTER W. R., WADDAMS A. — Effect of thyroxine, triiodothyronine and Triac on metabolic rate, blood lipids and thyroid size und function in subjects with non toxic goitre. *Clin. Sc.*, 1958, **17**, 519.
75. DOUMIC J.-M. — Indications de l'hormonothérapie thyroïdienne et sexuelle chez l'enfant. *Rev. de Neuropsych. Infantile et d'hygiène mentale de l'enfance*, 1957, n° 11-12, 572.
76. DRESNER S., SCHNEEBERG N. G. — Rapid radioiodine suppression test using triiodothyronine. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1958, **18**, 797.

77. DUNCAN C. H., BEST M. M. — Thyroxine. Like compounds and cholesterol metabolism — différences in the effects of thyroxine, triiodothyronine and their formic acid analogues. *Endocrinology*, 1958, **63**, 169.
78. DYSON A., WOOD M. W. W. — Triiodothyronine in myxoedema coma. *Lancet*, 1956, **2**, 757.
79. EDITORIAL. — The contribution of triiodothyronine to thyroid physiology. — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1954, **14**, 690.
80. EDITORIAL. — L'hormone thyroïdienne (The thyroid Hormone). *J.A.M.A.*, 1954, **155**, 980.
81. ENGEL E., WENGER P. — Le test de l'inhibition de la captation thyroïdienne de I 131 par la Sodium L-Triiodothyronine. Application des mesures urinaires à l'appréciation des résultats. *Schweiz. Mediz. Wschr.*, 1957, **87**, 688.
82. ENNECKER C., KESSLER F. J., KRUSKEMPER H. L. — Effets de la triiodothyronine et de la thyroxine sur le goitre dû au perchlorate. *Acta endocr.*, 1958, **29**, 565.
83. ETLING N., BARKER S. B. — Deiodination of thyroxine and other iodinated compounds during desalting by electrodialysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **98**, 780.
84. FAUVERT R., ROCHE J., MICHEL R., THIEBLEMONT P., GRUSON M. — Mise en évidence dans le plasma et la bile de l'homme de l'ester sulfurique de la 3-5-3' Triiodo L-thyronine. *Rev. Franç. d'études clin. et biol.*, 1958, **3**, 372.
85. FAURE J., FRICONNEAU C. — De l'influence de l'hormone thyroïdienne 3-5-3' triiodothyronine sur les centres sous-corticaux et sur le cortex de la lapine. *J. Physiologie Paris*, 1958, **50**, 272.
86. FELDMAN J. D. — Effect of oestrogen on the peripheral utilisation of thyroid hormones. *Am. J. Physiol.*, 1957, **188**, 30.
87. FELDMESSER-REISS E. E. — The application of triiodothyronine in the treatment of mental disorders. *J. Nerv. Ment. Disease*, 1958, 540.
88. FELL H. B., MELLANBY E. — The effect of L-triiodothyronine on the growth and development of embryonic chick limb-bones in tissue culture. *J. of Physio.*, 1956, **133**, 89.
89. FERGUSON J. K. W. et WARSON M. D. — Activity of thyroxine and related compounds given orally to rats. *Rev. Can. Biol.*, 1953, **12**, 428.
90. FIELDS E. M. — A preliminary report. *J.A.M.A.*, 1957, 163-817.
91. FLACH F. F., CELIAN C. I., RAWSON R. M. — Treatment of psychiatric disorders with triiodothyronine. *Am. J. Psych.*, 1958, **114**, 841.
92. FLOCK E. F., BOLLMAN J. L., GRINDLAY J. H. — Biliary excretion and metabolism of radioactive L-Triiodothyronine. *Am. J. Physiol.*, 1957, **189**, 420.
93. FLOCK E. V., BOLLMAN J.-L., GRINDLAY J. H., MC KENZIE B. F. — Metabolites of radioactive L-thyroxine and L-triiodothyronine. *Endocrinology*, 1957, **61**, 461.

94. FORD D. H., COREY K. R., GROSS J. — The localisation of thyroid hormones in the organs and tissues of the guinea pig : an autoradiographic and chromatographic study. *Endocrinology*, 1957, **61**, 426.
95. FORD D. H., GROSS J. — The localisation of I<sup>131</sup> labeled triiodothyronine and thyroxine in the pituitary and brain of the male guinea-pig. *Endocrinology*, 1958, **63**, 549 et **62**, 416.
96. FOSTER H. M. — Clinical manifestations of hypometabolism in women *Am. J. Obst. Gyn.*, 1959, **77**, 130.
97. FRANÇOIS R. — Intolérance à l'extrait thyroïdien chez une myxœdémateuse. Action favorable de la Triiodothyronine. *Pédiatrie*, Lyon, 1957, **12**, 943.
98. FRAWLEY T. F., MACLINTOCK J. C., BEEBE R. T., MARTY G. L. — Metabolic and therapeutic effects of triiothyronine. *J.A.M.A.*, 1956, 160-646.
99. FREDERICH A. — Le pronostic du myxœdème congénital. *Thèse Méd.* Lyon, 1959, Polge, édit.
100. FREEDBERG A. S., HAMOSLKY M. W. — A qualitative difference in the plasma protein thyroid hormon complex in diffuse toxic goiter as compared to nodular toxic goiter and the euthyroid state. *Transactions of the association of Am. Physicians* (Philadelphie), vol. 69, 1956.
101. FREMONT SMITH K., IBER F. L., PLOUGH I. C. — Thyroid adrenocortical interrelations : « Failure to demonstrate antagonism between triiodothyronine and hydrocortisone in man ». *J. Clin. Invest.*, 1957, **36**, 1313.
102. FRIEDEN E., FLITMAN R. — Reduction of cupric ions by thyroxine like compounds. *Arch. Biochem*, 1956, **64**, 513.
103. FRIIS T., IVERSEN K. — Effets de la triiodothyronine et de la thyroxine dans le myxœdème primaire : étude comparative. *Ugeakrift for læger* (Copenhague), 1957, **119**, 1548.
104. GAUTIER A., JEANDET J. — Goitre congénital résistant à la thérapeutique hormonale. *Pédiatrie*, Lyon, 1957, **12**, 509.
105. GEMMILL C. L. — Comparison of activity of thyroxine and triiodothyronine. *Am. J. Physiol.*, 1953, **172**, 286.
106. GEMMILL C. L. — Metabolic effects of thyroxine, 3-5-3' triiodothyronine, 3-3' diiodo-5 bromothyronine and 3-3' diiodothyronine administered orally to rats. *Am. J. Physiol.*, 1956, **187**, 323.
107. GEMILL C. L. — Cardiac hypertrophy in rats and mice given 3-3'-5 triiodo-L-thyronine orally. *Am. P. Physiol.*, 1958, **195**, 385.
108. DE GENNES L., DELTOUR G., LEPRAT J. — *Presse Méd.*, 1953, **61**, 1119 et 996.
109. DE GENNES L. — Traitement du goitre simple. *Presse Médicale*, 1958, n° **51**, 1183.

- 110. *Geriatrics*, 1957, 12, 62 A. — Agent thyroïdien à action rapide.
- 111. GIANNI A. — Studio clinico sugli effetti terapeutici della L-triiodo-tironina. Nota preventiva. *Rassegna Clinico Scientific*, 1958, 34, 217.
- 112. GIRAUD J.-C., LEBON P. — Volumineux kyste thyroïdien développé dans une thyroïde basi-linguale. *Algérie Médicale*, 1958, 62, 395.
- 113. GOOLDEN A. W., BURRELL C. D. — The clinical applications of triiodo-thyronine. *Brit. Med. J.*, 1957, 2, 1028.
- 114. GORDAN G. S. — *Year Book of End.*, 1959-1960, p. 95.
- 115. GREER M. A. — Exophtalmos and localised pretibial myxoedema in a euthyroid patient studies with triiodothyronine. *J. Clin. End. Métab.*, 1957, 17, 1466.
- 116. GROSS J. and LEBLOND C. P. — *J. Biol. chem.*, 171, 309, 1947.
- 117. GROSS J. and LEBLOND C. P. — *J. Biol. chem.*, 184, 489, 1950.
- 118. GROSS J. and LEBLOND C. P. — *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 76, 686, 1951.
- 119. GROSS J. et PITT-RIVERS R. — Unidentified iodide compounds in human plasma in addition to thyroxine and iodide. *Lancet*, 1951, 2, 766.
- 120. GROSS J. et PITT-RIVERS R. — Physiological activity of 3-5-3' L-triiodothyronine. *Lancet*, 1952, 1, 593 et 1044.
- 121. GROSS J. et PITT-RIVERS R. — The identification of 3-5-3' L-triiodothyronine in human plasma. *Lancet*, 1952, 1, 439.
- 122. GROSS J., PITT-RIVERS R., TROTTER W. R. — Effect of 3-5-3' - triiodothyronine in myxoedema. *Lancet*, 1952, 1, 1044.
- 123. GROSS J. et PITT-RIVERS R. — 3-5-3' L-triiodothyronine. I. Isolation from thyroid gland and synthesis. *Biochem. J.*, 1953, 53, 645 et 652.
- 124. GROSS J. et PITT-RIVERS R. — Recent Knowledge of the Biochemistry of the thyroid gland. *Vitamins and hormones*, 1953, 11, 159.
- 125. GROSS J., PITT-RIVERS R. *Biochem. J.*, 1953, 53, 652.
- 126. GUINET P. et BERGER M. — *Path. Biol.*, 7, 1279 (1959).
- 127. GUICHARD A., TOMMASI M., ALEX R., BESSETTE C. et CUFFIA C. *Lyon Méd.*, 203, 17, 1128-LL36, 4, 1960.
- 128. HAMOLSKY M. W., ELLISON H. E., FREEDBERG A. S. — Thyroid hormone plasma protein complex in man. Differences in different states of thyroid function. *J. Clin. Invest.*, 1957, 36, 1485.
- 129. HAMOLSKY M. W., STEIN M., FREEDBERG A. S. — The thyroid hormone-plasma protein complex in man. A new in vitro method for study of uptake of labelled hormonal components by human erythrocytes. *J. Clin. Endocr. Met.*, 1957, 17, 33.
- 130. HARRINGTON C. R. — *The thyroid gland its chemistry and Physiology*. London, Oxford University Press, 1933.
- 130 bis. — HARRINGTON C. R. — *J. Chem. Soc.*, 1944, 192.

131. HARINGTON C. et THIBAUT O. — Comparaison de l'activité sensibilisatrice de la triiodothyronine et de la thyroxine ainsi que des amines correspondantes. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 78.
132. HEDON L., MACABIES J., BASSERES F., ORSETTI A. — Action de la triiodothyronine sur la glycémie du chien incomplètement dépancréaté. *J. Physiologie Paris*, 1958, **50**, 313.
133. HELM A. H. — *International record of med.*, 1957, **170**, 86.
134. HEMMING A. E., HOLTKAMP D. E. — Calorigenic and antigoitrogenic actions of L-triiodothyronine and L-thyroxine in thyroidectomised and intact rats. *Proc. Soc. exp. Biol. med.*, 1953, **83**, 873.
135. HEMMING A. E., HOLTKAMP D. E. — Comparative effects of thyroxine and triiodothyronine in thyroidectomised rats. *J. Clin. Endocr., Metab.* 1953, **13**, 880.
136. HEMMING A. E., HOLTKAMP D. E., — Comparative effects of thyroxine and triiodothyronine on oxygen consumption of rats. *Fed. Proc.*, 1953, **12**, 330.
137. HETZEL B. S., CHARNOCK J. S., GOOD B. F. — Differences between the early metabolic effect of thyrotropic hormone and triiodothyronine. *Nature*, London, 1958, **182**, 1166.
138. HETZEL B. S., WILLIAMS R., LANDER H. — A comparison of the early metabolic effect of triiodothyronine and hydrocortisone in man. *Australasian annals of medicine* (Sydney), 1957, **6**, 218.
139. HIGUERA J., DURAN I., SALVATIERRA D. — Tratamiento del mixedema con L-Triiodotironina. *Rev. Clin. Espan*, 1958, **70**, 361.
140. HINES C. R. — Clinical experience with liothyronine as a diagnostic tool in patients with nodular goiter. *Quarterly Bull. of Northwest Universit. Med. School*, 1957, **31** (2), 99.
141. HIRVONEN L. et LYBECK H. — Accelerated rate in isolated auricle of rat treated with triiodothyronine and its azo derivatives. *Acta Physiol. Scand.*, 1956, **36**, 23.
142. HIRVONEN L., LYBECK H., PYLKKÄNEN P. — Biological activity of L-triiodothyronine and L-thyroxine observed as rate acceleration of the isolated rat auricle. *Ann. Med. experimentalis et biologiae fenniae* (Helsinki), 1956, **34**, 95.
143. HOGNESS J. R., BERG M., VAN ARSDEL P. P., WILLIAMS R. H. — Tissue conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, **90**, 93.
144. HOGNESS J. R., LEE N. D., BERG M., WILLIAMS R. H. — The concentration and binding of thyroxine and Triiodothyronine by rat diaphragm. *J. Clin. Invest.*, 1957, **36**, 803.
145. HORRAX T. M. — Liothyronine in the treatment of male infertility. *J. of Urology*, 1958, **80**, 49.
146. HORTLING H., LATVALAHTI J. — Effect of short term administration of L-triiodothyronine in hypometabolism. *Annales medicinae internae fenniae* (Helsinki), 1957, **46**, 53.

147. HUTCHISON J. H., ARNELL G. C., MC GIRR E. M. — Deficiency of an extra thyroid enzyme in sporadic cretinism. *Lancet*, 1957, **2**, 314.
148. IBER F. L., NASSAU K., PLOUGH I. C., BERGER F. M., MERONEY W. H., FREMONT SMITH. — The use of radioiodinated albumin in metabolic studies : the effects of the level of dietary protein and L-triiodothyronine on the catabolism of radioiodinated human serum albumin. *J. Clin. Investig.*, 1958, **37**, 1442.
149. ISRAEL L. (Paris). — Une nouvelle hormone thyroïdienne : la triiodothyronine. *Vie Médicale*, février 1956, 191.
150. ISSELBACKER K. J. — *Rec. Proge Horm. Res.*, **12**, 134, 1956.
- 150 bis. — JAMSHED, TATA, RALL, RUBON, RAWSON. — *Endocr.*, **57**, 60, **1**, 83-93.
151. JEUNE M. et BERRAUD C. — *Arch. Fr. Pédiat.*, 1955, **12**, 4, 368.
152. JOLY H. — Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne par L- et DL-triiodothyronine. *Thèse de méd.*, Paris, 1954, n° 33.
153. KEARNS J. E. — Liothyronine -(L-triiodothyronine) as a substitute for dessicated thyroid. *Quarterly Bull. Northwest Universit. Med. School*, 1957, **31** (2), 97.
154. KENNARD O. — *Biochem. J.*, **53**, 650, 1953.
155. KNORR, D. et FREISLEDERER W. — Keinsische Erfahrungen mit Triiodothyronin in der Kinderheilkunde. *Münchener Med. Wschr.*, 1959, **101**, 767-769.
156. KRUSKEMPER H. L. — Modifications des poids relatifs des glandes surrénales de rats normaux et de rats traités par corticoïdes sous l'influence de la thyroxine et de la triiodothyronine. *Acta Endocr.*, 1958, **28**, 373.
157. KURLAND G. S., HAMOLESKY H. W., FREEDBERG A. S. — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1955, **15**, 1354.
158. KURLAND G. S., BUSTOS J. G., HAMOLSKY M. W., FREEDRERG A. S. — Studies in non myxoedematous hypometabolism. The turnover of I-131 labelled thyroxine after intravenous infusion. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1957, **17**, 1365.
159. KYLE L. H., CANARY J. J., MEYER R. J., PAC F.P. — Comparison on metabolic effects different thyroid preparations. *J. clin. endocr. Metab.*, 1958, **18**, 950.
160. LANGANKE E. — Hypothyroïdie congénitale et myxoédème traités par la Triiodothyronine. Point de vue électro-cardiographique. *Münch., Med. Wschr.*, 1957, **99**, 454.
161. LAROCHE J. — Traitement des hypothyroïdies. *Le Médecin Libre*, 1959, **33**, 28.
162. LAROCHE G. — Goitre simple sporadique. *Arch. Méd. Chirurg. de Normandie*, février 1959, 117.

163. LEARSON F. C., TOMITA K., ALBRIGHT E. C. — The deiodination of thyroxine to triiodothyronine by kidney slices of rats with varying thyroid function. *Endocrinology*, 1955, **57**, 338 et **56**, 737.
164. LASSITER W. E., STANBURY J. B. — The in vivo conversion of thyroxine to 3-5-3' Triiodothyronine. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1958, **18**, 903.
165. LAWSON R. S. — Austr. and New Zealand. *J. Surg.*, 1957, **26**, p. 241-243.
166. LE BRETON E., LE-VAN-HUNG. — Mise en évidence de l'activation des hormones thyroïdiennes « in vitro » par leur action sur la respiration des tissus sans temps de latence. *C.R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 1357.
167. LELONG M., JOSEPH R., CANLORBE P., DELTOUR G., BORNICHE P. et SCHOLLER R. — Le traitement du myxœdème congénital par la DL-3-5-3'-Triiodothyronine. *Sem. des Hôp. Paris (Ann. Péd.)*, 1956, **32**, 1777/273-1780/276).
168. LELOUP J. — Sur la répartition des hormones thyroïdiennes (thyroxine, et 3-5-3' triiodothyronine entre les hématies et le plasma du sang de quelques poissons (Dipneuste et Téléostéens). *J. de Physiologie*, 1958, **50**, 368.
169. LELOUP J., et LACHIVER F. — *C.R. Acad. Sc.*, Paris, **241**, 509, 1955.
170. LERMAN J., PITT-RIVERS R., *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1956, **16**, 11, 1470-1479.
171. LERMAN J. — *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1953, **13**, 1341.
172. LINQUETTE M., GERARD A. — L'utilisation thérapeutique de la Triiodothyronine chez l'adulte. *Lille Médical*, 1958, **3**, 243.
173. LINQUETTE M., LATURAZE J. — Les hormones thyroïdiennes dans le sang, leur nature, leurs liaisons, leur élimination. *Lille Médical*, 1959, n° 4, 242.
174. LYBECK H. — On the permeability of guinea pig placenta for triiodothyronine. *Acta Physiologica scandinavica*, 1956, **37**, 215.
175. MC CONAHEY W. M., OWEN C. A. — Studies of the Inhibitory effect of L-Triiodothyronine on thyroidal I 131 uptake in euthyroid persons and patients with exophthalmic goiter. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1956, **16**, 1480.
176. MC DONALD D. W. — Trois cas de coma myxœdémateux avec hypothermie. *British Med. J.*, 1958, **2**, 1144.
177. MAC GAVAK T. H. et RECKENDORF H. K. — Therapeutic activity of dessicated thyroid substance, sodium L-Thyroxine and D-L-Triiodothyronine. A comparative study. *Am. J. Med.*, 1956, **20**, 774.
178. MAC LAGAN N. F. et SPROTT W. E. — La désioduration « in vitro » de la thyroxine et de la triiodothyronine. *Lancet*, 1954, **2**, 368.
179. MAC LAGAN N. F., WILKINSON H. J. — Some differences in the metabolism of thyroxine and triiodothyronine in the rats. *J. of physiol.*, 1954, **125**, 405.

180. MAC LAGAN N. F., BOWDEN C. H., WILKINSON J.-H. — The metabolism of thyroid hormones 2. detection of thyroxine and triiodothyronine in human plasma. *Bioch J.*, 1957, **67**, 5.
181. MALAMOS B., DAIKOS G., SAMARA V. — Diagnostic value of triiodothyronine inhibition test *Klin. Wschr.*, 1958, **36**, 5.
182. MALIEGOL-HERMANN M. H. — *Thèse de méd.*, Paris, 1954, état 284.
183. MANDL W. — Substitution therapy of strumectomised patients. *Wien Med. Wschr.*, 1958, **108**, 538.
184. MASON A. S. — Triiodothyronine. *Practitioner Londres*, 1958, **181**, 745.
185. MASOR N. — An approach to the treatment of the metabolo psychic component of certain euthyroid states : a preliminary report. *J. of Nervous and mental disease*, 1957, **125**, 137.
- 185 bis. MEANS J. H. — *Poull Johns, Hopkins Hosp.*, 1951, **89**, 90.
186. MESTYAN G., SZEGVARI G., DONHOFFER S. — Etudes par chromatographie sur papier sur la thyroxine, la triiothyronine et l'acide triiodothyroacétique. *Kiserletes orvostud.*, 1957, **9**, 436.
187. MICHEL R., CABANNE F., TRUCHOT R. — Effets de l'administration prolongée de la 3-5-3' triodo-L-thyronine et de l'acide 3-5-3' triiodothyroacétique chez des poulets soumis à un régime riche en cholestérol. *C.R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 479.
188. MICHEL R., PITT-RIVERS R. — The relative potencies of thyroxine and triiodothyronine analogues in vivo. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1957, **24**, 213.
189. MICHEL R., VOLPERT G. — Sur la présence de 3-5-3' triiodothyronine dans l'iodocaséine. *C.R. Soc. Biol.*, 1955, **149**, 1353.
190. MICHON P., LARCAN A., GUERCY O. — Les comas endocriniens. *Rev. Lyon. Méd.*, 15/11/1958, 1065.
191. MILLS L. C., HANDLEY C. A., MOYER J. H. — Triiodothyronine. Treatment of hypothyroidism and effect on renal function. *Amer. J. Med. Sci.*, 1957, **233**, 546.
192. MOORE T. M., O'NEAL L. W. — Disappearance of thyroid hormones from plasma of dogs. *Surgical forum. Clinical Congress of the Am. College of Surgeons* (Philadelphie), vol. 6, 1956, p. 428.
193. MONEY W. L., MELTZER R. I., YOUNG J., RAWSON R. W. — L'effet des modifications de la structure chimique de certains analogues de la thyroxine sur la métamorphose des têtards de rana pipiens. *Endocrinology*, 1958, **63**, 20.
194. MORTON J. H. — Sodium liothyronine in metabolic insufficiency syndrome and associated disorders. *J.A.M.A.*, 1957, **165**, 124.
195. MUNDNICH K. — Traitement conservateur du goître. *Munch. med. Wschr.*, 1957, **9**, 1533.
- 195 bis. MURPHY W. H. Jr., WIENS A. L., WATSON D. W. — Impairment of innate resistance by triiodothyronine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **99**, 213.

196. MYANT N. B. — Passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to foetus in pregnant women. *Clin. Sc. London*, 1958, **17**, **1**, 75-79.
197. MYANT N. B. — The passage of thyroxine and triiodothyronine from mother to foetus in pregnant rabbits, with a note on the concentration of protein bound iodine in foetal serum. *J. of Physiology*, 1958, **142**, 329.
198. NATAF B., SFEZ M. MICHEL R., ROCHE J. — Sur la perméabilité du placenta à la L-3-5-3' Triiodothyronine. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, **6**, 1088-1090.
199. NECHELES T., BEUTLER E. — The effect of triiodothyronine on the oxydative metabolism of erythrocytes I. cellular studies. *J. Clin. Investing*, 1959, **38**, 788.
200. NEWCOMER W. S. — Relative potencies of thyroxine and triiodothyronine basel on various criteria in thiouracil treated chickens. *Am. J. Phys.*, 1957, **190**, 413.
201. NEWMAN S., ESCAMILLA R. F. — Triiodothyronine : résultats cliniques chez des malades ayant plus ou moins bien réagi aux autres médications thyroïdiennes. *California Med.*, 1958, **88**, 206.
202. NEWMAN H., SMITH M. E. — La triiodothyronine dans l'intoxication alcoolique aiguë. *Nature*, Londres, 1959, **183**, 689.
203. NODINE J. H., YOSHIZAWA H., WEISS W., STEIN S. C., GUTH R., TUMMILLIO M. — The effect of L-triiodothyronine in pulmonary tuberculosis : a pilot study. *Am J. Med. Sci.*, 1959, **237**, 27.
204. ODELL W. D., STEWENSON. — Traitement du goitre lingual par la triiodothyronine. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1959, **19**, 363.
205. OLIVER M. F., BOYDS G. S. — Hormonal aspects of coronary disease. *Vitamines et Hormones*, 1958, **16**, 147.
206. OLIVER M. F., BOYD G. S. — The effect of thyroxine analogues on lipid and lipoprotein metabolism. *Bull. der Schweizerischen akademie der medizinischen Wissenschaften* (Bâle), 1957, **13**, 384.
207. ORSETTI A., HEDON L., MACABIES J., BASSÈRES F., LESEIGNEUR A. — La triiodothyroxine a-t-elle une action diabétogène chez le chien sensibilisé par pancréatectomie partielle ? *Thérapie*, 1958, **13**, 886.
- 208 a. OWEN J. A., ENGEL F. L. — Principaux effets et interactions de la cortisone, de l'hormone de croissance et de la Triiodothyronine dans la production d'un diabète passager chez le rat. *Endoc.*, 1958, **63**, 122.
- 208 b. OWEN Ch. A. Jr. — A review of « autoimmunisation » in Hashimoto's disease. *J. Clin. Endocr.*, 1958, **18**, 1015-1023.
209. PARK J. H., MERIWETHER B. P., PARK C. R. — The uncoupling of oxydative phosphorylation by thyroxine and triiodothyronine in ultrasonic extracts of liver mitochondria. *Biochimica et Biophys. Acta*, 1958, **28**, 662.

210. PAUL M., ROTH C. V. — Seuil d'action de la 3-5-3' L-Triiodothyronine sur la métamorphose des larves de *Rana temporaria* -L. *Sté d'Endocrinol.*, séance du 28 octobre 1954.
211. PERRAULT M. et DRY J. — *Sem. des Hôp. Paris*, 34, 2735, 1958.
212. PICKERING D. E., FISHER D. A. — Therapeutic concepts relating to hypothyroidism in childhood. *J. of Chronic Dis.*, 1958, 7, 3, 242-263.
213. PIND K. — Paperchromatographic determination of thyroid hormon (3-5-3' Triiodothyronine) in serum without radiodine. *Acta Endocr.*, 1957 **26**, 263.
214. PITT-RIVERS R., STANBURY J. P. et RAPP B. — Conversion of thyroxine to 3-5-3' L-Triiodothyronine in vivo. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1955, **15**, 616.
215. PITT-RIVERS R. and TATA J. R. — The Thyroid Hormones, 1959, Pergamon Press. In *International series of monographies on pure and applied biology*.
216. PLAMONDON C. A., SELENKOW H. A., WISWELLE J. G., ASPER S. P. Jr. — Studies of thyroxine and some of its analogues : the antigoitrogenic properties of thyroxines and triiodothyronine. *Bull. Johns Hop. Hosp.*, 1958, **102**, 88.
- 217 a. POCHE R. — The submicroscopic picture of myocardial changes subsequent to an overdosage of thyroid hormones. *Beitrage zur pathologischen anatomie und zur allgemeinen pathologie* (Iena), 1957, **118**, 407.
- 217 b. PONSETI I. V. — Prevention of aminonitrile lesions in rats with L-Triiodothyronine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1957, **96**, 14.
218. POSTEL S. — Placental transfer of perchlorate and triiodothyronine in the guinea pig. *Endocrinology*, 1957, **60**, 53.
219. Rapports I du XVIII<sup>e</sup> Congrès de l'association des pédiatres de langue française : Les Hypothyroïdes, Genève, 1961, et plus particulièrement R. MICHEL : Données récentes sur la physiologie des hormones thyroïdiennes.
- 220 a. RAWSON R. W., KOCH H., FLACH F. F. — The thyroid hormones and their relationships to mental health. *Hormones, brain function and behavior* (H. Hoagland). Academic Press, edit. N. Y., 1957.
- 220 b. RAWSON R. W., RALL I. E., PEARSON O. H., ROBBINS J., POPELL H. F., WEST C. D. *Am. J. Med. Sci.*, 1953, 226, 405.
221. REILLY W. A. — Hormone therapy during pregnancy : effects on the foetus and newborn. *Quart. Rev. Pediatric*, 1958, **13**, 198.
222. REMOLAR J. M., DRAGO J.-C., MULLER F. E., ANAPIOS R. — Tratamiento del hipotiroidismo con la triyodotironina. *Prensa Med. Argent*, 1958, **45**, 1234.
223. RESSLER C. — Liothyronine in the management of obesity. *New York St. J. Med.*, 1959, **59**, 615.
224. REVOL L., PELLET M., MORNEX R., CHASSARD J. L. — A propos d'un cas de myxœdème pré tibial. *Lyon Médical*, 1959, n° 9, 371.

225. RICH C. — Thyroid function of euthyroid patients during and after treatment with triiodothyronine. *J. clin. Endocr. Metab.*, 1958, **18**, 1024.
226. RICHTER C. P. — Decreased appetite for alcohol and alcoholic beverages produced in rats by thyroid treatment. *Hormones, brain function and behavior* (H. Hoagland). Academic Press., edit. N. Y. 1957.
227. RITTER K., BORGMANN G., LOESER A. — Allgemeinstoffwechsel und trijodthyronin. *Klin., Wschr., Dtsch* 1955, **33**, 743.
228. ROBERTS K. E., FIRMAT G., PRUNIER J., SCHWARTZ N. K., RAWSON R. W. — Effect of phosphate in enhancing the action of Triiodothyronine. *Endocrinology*, 1956, **59**, 565.
229. ROBINS J. — *Trans. Amer. Goiter Ass.* 1956, 463.
230. ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R. — La triiodothyronine, produit intermédiaire de la transformation de diiodothyronine en thyroxine. *C. R. Acad. Sci.*, 1952, **234**, 997 et 2047.
231. ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R. — Sur la présence de triiodothyronine dans la thyroglobuline. *C.R. Acad. Sci.*, 1952, **234**, 1228.
232. ROCHE J., MICHEL P. — Biochimie des hormones thyroïdiennes. *Rapports de la 5<sup>e</sup> réunion des Endocrinologistes de langue française*, Paris, 29 juin 1959, p. 1 (Doin et Masson, édit.).
233. ROCHE J. et MICHEL R. — *C.R. Ac. Sc.*, 1955, 240, 251.
234. ROCHE J., MICHEL R., WOLF W. et ETLING N. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1938.
235. ROCHE J. et MICHEL R. — Hormones thyroïdiennes. *Exp. Ann. bioch. méd.*, 1955, **17**, 97.
236. ROCHE J., MICHEL R. — Nature et métabolisme des hormones thyroïdiennes. *Biol. Méd.*, 1956, **45**, 481.
237. ROCHE J., MICHEL R., CLOSON J., MICHEL O. — Sur le métabolisme rénal de la 3-5-3' D-Triiodothyronine. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 2097.
238. ROCHE J., MICHEL R., CLOSON J., MICHEL O. — Sur le métabolisme de l'ester sulfurique de la 3-5-3' triiodo-L-thyronine (ST<sub>3</sub>) chez le rat thyroïdectomisé. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 291.
239. ROCHE J., MICHEL R., CLOSON J., MICHEL O. — Sur la présence de l'ester sulfurique de la 3-5-3' L-Triiodothyronie (ST<sub>3</sub>) dans le plasma du rat après administration de l'hormone (T<sub>3</sub>). *C.R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 6.
240. ROCHE J., MICHEL R., CLOSON J., MICHEL O. — Nouvelles recherches sur la présence de l'ester sulfurique de la 3-5-3' L-Triiodothyronine (ST<sub>3</sub>) dans la bile du rat traité par la 3-5-3' triiodothyronine (T<sub>3</sub>). *C.R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 245.

241. ROCHE J., MICHEL R., CLOSON J., MICHEL O. — Elimination biliaire, urinaire et fécale et répartition tissulaire comparée de l'ester sulfurique de la 3-5-3' L-triiodothyronine (ST<sub>3</sub>) et de la 3-5-3' L-triiodothyronine chez le rat. *C.R., Soc. Biol.*, 1958, **152**, 33.
242. ROCHE J., MICHEL R., JOUAN P. — Sur la présence d'acide 3-5-3' triiodothyroacétique et de 3-3' diiodothyronine dans le muscle après administration de L-3-5-3' triiodothyronine au rat. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956, **38**, 941.
243. ROCHE J., MICHEL R., JOUAN P., WOLF W. — The recovery of 3-5-3' triiodothyroacetic acid and 3-3' diiodothyronine from rat Kidney after injection of 3-5-3' triiodothyronine. *Endocrinology*, 1956, **59**, 425.
244. ROCHE J., MICHEL R., JOUAN P. — Effet de la radiothyroïdectomie et de l'administration de doses physiologiques de 3 : 5 : 3' tri-iodo-L-thyronine et d'acide 3 : 5 : 3' tri-iodo-iodothyroacétique sur le métabolisme hydrominéral du rat. *Société de Biologie*, séance du 23 mai 1959.
245. ROCHE J., MICHEL R., KUNLIN J., THIEBLEMONT P., MICHEL O. — Répartition de la 3 : 5 : 3' tri-iodo-thyronine (T<sub>3</sub>) dans les divers espaces du chien thyroïdectomisé. *Société de Biologie*, séance du 23 mai 1959.
246. ROCHE J., MICHEL R., MICHEL O., ETLING N. — Sur l'excrétion biliaire d'un sulfoconjugué de la 3-5-3' triiodo-L-thyronine après administration de cette hormone au rat. *C.R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 1089.
247. ROCHE L., MICHEL O., MICHEL R., TATA J. — Sur l'élimination biliaire de la triiodothyronine et de la thyroxine et sur leur conjugaison glycuco-hépatique. *Bioch. et Biophys. Acta*, 1954, **13**, 471.
248. ROCHE L., MICHEL O., MICHEL R., TATA J. — Produits de l'élimination rénale et hépatique de la thyroxine et de la triiodothyronine marquées avec l'iode 131. *Proc. and Radioisotope, conf. Oxford I mod. and Physiol. Applications*, 1954, 325, 9.
249. ROCHE J., MICHEL R., TATA J. — Présence dans le sang d'acide glycuronique conjugué avec la triiodothyronine, la thyroxine après la ligature du canal cholédoque. *C.R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1574.
250. ROCHE J., MICHEL R., TATA J. — Sur l'origine de la triiodothyronine plasmatique. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 968.
251. ROCHE J., MICHEL R., TRUCHOT R., WOLF W., MICHEL O. — Activités biologiques des iodothyronines et d'homologues structuraux variés des hormones thyroïdiennes. *Biochim. et Biophys. Acta*, 1956, **20**, 337.
252. ROCHE J., SALVATORE G., FALCONE G. — Sur les effets des hormones thyroïdiennes et de l'acide 3-5-3' triiodothyroacétique sur la respiration d'*Escherichia coli*.
253. ROCHE J., MICHEL R., VOLPERT E. — Présence de 3-3' diiodothyronine dans le jaune d'œuf de poule après administration de L-3-3'-5 triiodothyronine. *C.R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 24.

254. ROCHE J. — MICHEL R., WOLF W. et ETLING N. — Activité biologique (antigoitrigène) de quelques nouvelles iodothyronines et odiodésaminothyronines. *C.R. Soc. Biol.*, 1954, **53**, 1738 et **148**, 1938.
- 254 bis. ROTH. — *Ann. Endocr.*, 1954.
255. ROUSSIA A. — *Thèse de Méd. Paris*, 1947.
256. ROY S. N., KAR A. B. — Ponderal and histologic changes in the adrenal cortex of castrated rats after treatment with triiodothyronine. *Indian J. Med. Research*, 1958, **46**, 739.
257. ROYER P., LESTRADET H., HABIB R. — Les hypercalcémies et les néphrocalcinoses au cours du myxoédème congénital. *Arch. françaises de Pédi.*, 1958, **15**, 896.
258. SELENKOW H. A. et ASPER S. P. Jr. — Biological activity of compounds structurally related to thyroxine. *Physiol. Revs.*, 1953, **35**, 426.
259. SELENKOW H. A., ASPER S. P. Jr. — *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1955, **15**, 285.
260. SHELLABARGER C. J., PITT-RIVERS R. — Presence of triiodothyronine in fowl. *Nature*, 1958, **181**, 546.
261. SHELLABARGER C. J., PITT-RIVERS R. — The biological activity of some halogenated thyronines and thyroacetic acids in amphibia. *Bioch. Biophys. Acta*, 1958, **30**, 425.
262. SHELLABARGER C. J., BROWN J.-R. — The biosynthesis of thyroxine and 3-5-3' triiodothyronine in larval and adult toads. *J. of Endocr.*, 1959, **18**, 98.
263. SHERWIN A. C., FLACH F. F., STOKES P. E. — Treatment of psychoses in early childhood with triiodothyronine. *Am. J. Psychiatry*, 1958, **115**, 166.
264. SCAZZIGA B. R., BERAUD T. et VANNOTI A. — *J. Suisse Méd.*, 1955, **86**, 10-19.
265. SMITH D. W., BLIZZARD R. M., WILKINS L. — *Pediatrics*, 1957, **19**, 6, 1011-1022.
266. SPANAR E., BALAZ V. — Triiodothyronine dans le traitement des états hypométaboliques. *Zeitschrift für die gesamte innere medizin und ihre grenzgebiete* (Leipzig), 1958, **13**, 652.
267. SPENCER R. P., HENKELMAN C. R., KING E. F. — Thyroid parameters during triiodothyronine administration. *Metabolism*, 1958, **7**, 119.
268. STARR P., GOODWIN W. — *Metabolism*, 1958, **7**, Part 1, 287.
269. STARR P. et LIEBHOLD-SCHUECK R. — Effect of oral thyroxine and triiodothyronine on radioactive iodine uptake and serum protein bound iodine in normal subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, **83**, 52.
270. STARR P., LIEBHOLD-SCHUECK R. — *Ann. Internal. Med.*, 1955, **42**, 595.

271. STARR P., SNIPES G., LIEBHOLD-SCHUECK R. — Biologic effects of triiodothyronine in human subjects. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1955, **15**, 98.
272. STASILLI N. R., KROC R. L., MELTZER R. I. — *Endocrinology*, 1959, **64**, 62.
273. STEIN J. A., CRIEM M. L. — Effect of triiodothyronine on radiosensitivity. *Nature*, London, 1958, **182**, 1681.
- 273 bis. STEINFELD M., ROSENTHAL A., STEIN E. — Comparative effects of DL thyronine, L-triiodothyronine and L-thyroxine on the isolated perfused frog heart. *Am J. Physiol.*, 1958, **195**, 63.
274. STERLING K., LASHOF J. C., MAN E. B. — Disappearance from serum of iodine 131 labeled L-thyroxine and L-triiodothyronine in euthyroid subjects. *J. Clin. Investig.*, 1954, **33**, 1031.
275. STRISOWER E. H., GOFMAN J. W., STRISOWER B., KRAG O.-L. — Tyrosine, Iodide and Human serum lipoproteins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, **97**, 698.
276. STRISOWER E. H., GOFMAN J. W., STRISOWER P., DE LALLA O. — Physiologic effects of L-Triiodothyronine. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1958, **18**, 721.
277. SURTEES S. J., GINSBERG S. — A case of myxoedema coma successfully treated with triiodothyronine. *Postgraduate medical J.*, 1958, **34**, 443.
278. SWAN H., HARPER F., CHRISTENSEN S. P. *Surg.*, 1952, **2**, p. 293-299.
279. TAPLEY D. F. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1955, **96**, 274.
280. TATA J. R. — Metabolisme of L-Tyroxine and L-3-5-3' Triiodothyronine by brain tissue preparations. *Hormones, brain function and behavior* (H. Hoagland). Academic Press, edit., N. Y., 1957.
281. TATA J.-R., SHELLABARGER C. J. — Explication des différences de réponses à la thyroxine et à la triiodothyronine existant entre les mammifères et les oiseaux. *Proc. of the bioch. Society*, 1959, **71**, 35.
282. TATA J. R. — Enzymic deiodination of L-thyroxine and 3-5-3' triiodo-L-thyronine : intracellular localization of deiodinase in rat brain and skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta*, 1958, **28**, 95.
283. TAUROG A., HARRIS G. W., TONG W., CHAIKOFF I. L. — Uptake of iodine 131 labeled thyroxine and triiodothyronine by the neurohypophysis. *Endocrinology*, 1956, **59**, 34.
284. TAUROG A., WHEAT J. D. and CHAIKOFF I. L. — *Endocrinology*, **58**, 121, 1956.
285. THIBAUT Odette. — Les hormones thyroïdiennes et leurs dérivés, essais d'une classification. *J. de Physiologie*, 1957, **49**, 402.
286. THIBAUT O. — Principales données expérimentales concernant le rôle de la triiodothyronine en tant qu'hormone thyroïdienne. *Ann. Endocr.*, 1954, **14**, 732.
287. THIBAUT O. — *Ann. Endocr.*, Paris, 1956, **17**, 35.

288. THIBAUT O. — *Ciba Foundation colloquia on Endocrinology*, 1957, **10**, 230.
289. THIEBLOT L., BLAISE S. — Etude comparée de l'activité de la L et de la DL triiodothyronine par rapport à celle de la thyroxine. *Thérapie*, 1959, **14**, 397.
290. TIMIRAS P., WOODBURY D. — Adrenocortical function after administration of thyroxine and triiodothyronine in rats. *J. Pharmacol. exp. therap.*, 1955, **115**, 144.
291. TIMIRAS P., WOODBURY D., AGARWAL S. — Effect of thyroxine and triiodothyronine on brain function and electrolyte distribution in intact and adrenalectomized rats. *J. Pharmacol. exp. therap.*, 1955, **115**, 154.
292. TOMICH E. et WOOLLETT E.-A. — *Lancet*, 1953, 726.
293. TOMICH E. G. et WOOLLETT E. A. — The biological activity of triiodothyronine. *Lancet*, 1953, **1**, 726.
294. TOMICH E. G. et WOOLLETT E. A. — Activité relative de la triiodothyronine et de la thyroxine. *J. of Endocr.*, 1954, **11**, 134.
295. TOMITA K., LARDY H. A., LARSON F. C., ALBRIGHT E. C. — Enzymatic conversion of thyroxine to tetraiodothyroacetic acid and of triiodothyronine to triiodothyroacetic acid. *J. Biol. Chem.*, 1957, **224**, 387.
296. Traitements récents de l'insuffisance thyroïdienne. *Année endocrinologique*, 1958, **10**, 113.
297. TRAVELL J., KARP D., RINZLER S. H. — Hypométabolisme sans myxœdème accompagné de douleurs musculaires. Traitement par la lévo-triiodothyronine. *Rhumatologie* (Aix-les-Bains), n° 6, nov.-déc. 1956, p. 275.
298. La triiodothyronine, seconde hormone thyroïdienne. *Arch. für Kinderheilkunde* (Stuttgart), 1958, **157**, 209.
299. TRUCCO E., DE BURD E. H., DEL CASTILLO E. B. — La L-triiodotyronina como tratamiento de la insuficiencia tiroidea. *Semana medica* (Buenos Aires), 1957, **3**, 411.
- 300 a. TURPIN R., CRUVEILLER J., GORIN R. et ROUX Ch. — *Ann. de Pédiat.*, 6-7, 1961, 2144/P.324.
- 300 b. TURPIN R., ROCHE J., TRITTOC, MICHEL R. et CRUVEILLER J. — *Revue Fr. Etud. Clin. Biol.*, 1960, **5**, 485, 490.
301. TUSQUES J. — Effet morphogénétique de la 3-5-3' L-triiodothyronine sur les rats nouveau-nés. Comparaison avec la L-tétraiodothyronine (thyroxine). *C.R. Acad. Sci.*, 1953, **237**, 843.
302. UZAN T. — *Thèse Méd. Lyon*, 1955, Bosc, édit.
303. VANARSDEL P. P., WILLIAMS R. H., RUSSELL B. — Alterations in thyroxine-diodine <sup>131</sup>I and triiodothyronine-iodine <sup>131</sup>I metabolism produced by thyroïdectomy, hypophysectomy and adrenalectomy. *Am. J. Physiol.*, 1956, **185**, 77.

304. VANARSDEL P. P. JR., WILLIAMS R. H. — Effect. of propylthiouracil on degradation of I<sup>131</sup> labeled thyroxine and triiodothyronine. *Am. J. Physiol.*, 1956, **186**, 440.
305. VAN ZYL A. — Note on the effects of thyroidectomy and thyroid hormon administration on the concentration of bile cholesterol and cholic acid. *J. Endocrin.*, 1957, **16**, 213.
306. VECCHI G. P., LAPICCIARELLA R., GUARIENTI F., SAETTI G. C. — Introduzione allo studio di alcuni fattori dietetici e farmacologici utili nella regolazione della colesterolemia : ricerche sperimentali. *Giorn. Clin. Med.*, 1958, **39**, 707.
307. VIGNALOU J., BERTHAUX P., COLAS-BELCOUR J. F., LEMARÉCHAL A., DUHAMEL. — Goitre par anomalie congénitale de l'hormonogénèse. *Société d'Endocrinologie*, séance du 6 novembre 1958.
308. VIGNALOU J. et CARAES. — *Corse Méd.*, mars 1959, n° 33.
309. WALCKER D. C. — An assay of the skeletogenic effect of L-triiodothyronine and its acetic acide analogue in immature rats. *Bull. John Hop. Hosp.*, 1957, **101**, 101.
310. WARTHIN T. A., BOSHELL E. S. — Pretibial myxoedema treated with local injection of triiodothyronine. *Arch Int. Med.*, 1957, **100**, 319.
311. WEIDENHAMER J. E. — L-triiodothyronine as adjunctive therapy in the management of obesity. Preliminary report. *Am. Practitioner and digest of treatment* (Philadelphie), 1957, **8**, 419.
312. WEISS A. K. — Effects of in vitro administration of thyroxine and triiodothyronine on survivin liver slices. *Amer. J. Physiol.*, 1956, **185**, 243.
313. WERNER S.C. — The effect of triiodothyronine administration on the elevated protein bound iodine level in human pregnancy. *Amer. J. Obstetrics and Gynecol.*, 1958, **75**, 1193.
314. WESTERMANN E. — Effet de la thyroxine et de la triiodothyronine sur l'activité de l'amine oxydase et de DOPA decarboxylase dans le foie. *Arch. exp. Path. Berl.*, 1956, **228**, 159.
315. WILKINS L. — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in chidhood and adolescence. C. C. Thomas Publ., Springfield, 1957 2nd Edit.
316. WISWELL J. G., ZIERLER K. L., FASANO M. B., ASPER S. P. Jr. — The effect of L-triiodothyronine and L-thyroxine on the metabolism of tissues in vitro. *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1954, **94**, 94.
317. YAMAZAKI E., SLINGERLAND D. W. — The in vitro metabolism of thyroxine, triiodothyronine and their acetic and propionic acid analogues. *Endocrinology*, 1959, **64**, 126.
318. YATES F. E., URQUHART J., HERBST A. L. — Effect of thyroid hormones on ring A reducing cortisone by liver. *Am. J. Physiol.*, 1958, **195**, 373.

319. ZADUNAISKY J.-A. — Accion de la 3-5-3' triyodotironina sobre el riñon y la hipertension nefrogena en la rata. *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1957, **33**, 228. Résumé dans *C.R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 185.
320. ZONDEK J., LEZYNSKY H. E., ZONDEK G. W. — *Acta Endocrinol.*, 1955, **18**, 117.
321. ZONDEK H., LESZYNSKY H. E. — The influence of iodine compounds in hypothyroidism. *Harefuah* (Tel Aviv), 1957, **53**, 33.
322. ZONDEK H., LESZYNSKY H. E. and ZONDER G. W. — Triac « Stoss therapy » in sporadic goitrous cretinism. *Brit. Med. J.*, I : 340-342, 11/1959.

---

Imprimerie EMMANUEL VITTE  
177, avenue Félix-Faure, LYON

---

— 8106 —



